



### مقاله های پژوهشی

- ۱۸۹۷ ..... شادکامی در کارکنان بخش سلامت: برخی عوامل زمینه ای و شغلی مرتبط با آن  
 نادر رجبی گیلان، سید رامین قاسمی، دکتر سهیلا رشادت، علیرضا زنگنه
- ۱۹۰۲ ..... افزایش بیان ژن سرکوبگر متاستازی nm۲۳ در رده ی سلولی PC-۳ سرطان پروستات تیمار شده با داروی ایماتینیب ..  
 سید عطاءاله سادات شاندیز، دکتر مهدی شفیعی اردستانی، دکتر شیوا ایرانی، دکتر دلاور شهباززاده
- ۱۹۱۸ ..... بررسی توزیع دوز در اسکتر CT با استفاده از فانتوم های Polymethyl methacrylate (PMMA) استوانه ای ....  
 نفیسه برنجکوب، دکتر محمدباقر توکلی، دکتر کیوان جباری، شهرام منادی، حمیدرضا رهنما فلاورجانی
- ۱۹۳۳ ..... اثر مدت زمان متفاوت استرس بر تغییرات حافظه ی فضایی و شناختی در موش های صحرائی نر .....  
 هدی رنجبر، دکتر مریم راداحمدی، دکتر حجت اله علایی، دکتر پرهام رئیسی

### مقاله کوتاه

- ۱۹۴۴ ..... اثر رب انار بر عوامل خطر بیماری های قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ .....  
 دکتر فریده شیشه بر، دکتر مجید محمدشاهی، دکتر مهرنوش ذاکر کیش، دکتر آزاده ساکی، فاطمه شیرانی، دکتر مهدی زارعی، مریم زارع

### Original Articles

- Happiness in Health Sector Personnel; Some Demographic and Occupational Related Factors ..... 1906  
 Nader Rjabi-Gilan MSc, Seyed Ramin Ghasemi MSc, Soheila Reshadat MD, Alireza Zangeneh MSc
- Upregulation of Nm23, a Metastasis Suppressor Gene, in Human Prostate Adenocarcinoma (PC-3) Cell Line Treated with Imatinib ..... 1917  
 Seyed Ataollah Sadat-Shandiz MSc, Mehdi Shafiee-Ardestani PhD, Shiva Irani PhD, Delavar Shahbazzadeh PhD
- Investigation of Dose Distributions of Computed Tomography with Cylindrical Polymethyl Methacrylate (PMMA) Phantoms ..... 1932  
 Nafiseh Berenjokoub MSc, Mohammad Bagher Tavakoli PhD, Keyvan Jabbari PhD, Shahram Monadi MSc, Hamid Reza Rahnama MSc
- Effect of Different Durations of Stress on Spatial and Cognitive Memory in Male Rats ..... 1943  
 Hoda Ranjbar, Maryam Radahmadi PhD, Hojjatallah Alaei PhD, Parham Reisi PhD

### Short Communication

- Effect of Concentrated Pomegranate Juice on Cardiovascular Factors in Patients with Type 2 Diabetes .... 1953  
 Farideh Shishebor PhD, Majid Mohammadshahi PhD, Mehmoosh Zakerkish MD, Azadeh Saki PhD, Fatemeh Shirani MSc, Mehdi Zarei PhD, Maryam Zare MSc



## مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و دوم، شماره (۳۰۹)، بهمن دوم دی ۱۳۹۳

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

مدیر مسؤول: دکتر منصور شعله‌ور      سردبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

سردبیر: دکتر مجید برکتین

معاون سردبیر: دکتر رضا روزبهانی

### ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

نشانی: اصفهان، خیابان هزار جریب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

E-mail: [publications@mui.ac.ir](mailto:publications@mui.ac.ir)

دفتر مجله: دانشکده پزشکی      صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مسئول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱۱-۷۹۲۲۲۹۱

تلفن: ۰۳۱۱-۶۶۹۴۷۳۷

E-mail: [jims@med.mui.ac.ir](mailto:jims@med.mui.ac.ir)

<http://www.journals.mui.ac.ir/jims>

وب سایت مجله:

### امور نشر:

(ویراستاری، صفحه آرایی، طراحی و چاپ)

شرکت فرزانتگان راداندیش

اصفهان، صندوق پستی ۱۷۹۸-۸۱۴۶۵

تلفن و دورنگار: ۰۳۱۱-۶۶۸۶۳۰۲

[f.radandish@gmail.com](mailto:f.radandish@gmail.com)

[www.farzaneganco.ir](http://www.farzaneganco.ir)

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

این مجله در نمایه‌های بین‌المللی زیر در دسترس قرار دارد.

- Scopus
- Chemical Abstracts
- Islamic World Science Citation Center (ISC)
- Academic Search Complete EBSCO Publishing databases
- WHO/EMRO/Index Medicus
- Google Scholar
- Index Copernicus
- Directory of Open Access Journal (DOAJ)
- Index Academicus
- Scientific Information Database ([www.sid.ir](http://www.sid.ir))
- [www.iranmedex.com](http://www.iranmedex.com)

کپی‌رایت: چاپ مطالب مندرج در این مجله به شرط ذکر منبع مجله بلامانع است.

تصاویر رنگی مقالات و کلیپ‌های ویدئویی بر روی وب سایت مجله قابل دسترسی می‌باشند

## اعضای شورای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان (به ترتیب حروف الفبا)

نام و نام خانوادگی	مرتبه علمی
۱- دکتر مجتبی ابطحی	دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دکتر ابراهیم اسفندیاری	استاد، متخصص علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳- دکتر محمد اسماعیل اکبری	استاد، فوق تخصص جراحی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی	استاد، متخصص داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، آمریکا
۵- دکتر افسون امامی	دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۶- شاهین امامی	گروه بیوشیمی و غدد داخلی، بیمارستان سن آنتونیو، فرانسه
۷- دکتر علیرضا امامی	دانشیار، متخصص بیماری‌های عفونی و گرمسیری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۸- دکتر بابک امرا	استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۹- دکتر رضا امین	استاد، متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران
۱۰- دکتر کن باست	استاد، متخصص بیماری‌های پوستی، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۱۱- دکتر رضا باقریان سرارودی	استادیار، متخصص روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۲- دکتر مجید برکتین	دانشیار، متخصص روانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۳- فرزین پور فرزاد	گروه زیست شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند
۱۴- دکتر مسعود پورمقدس	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۵- دکتر احمد چیت‌ساز	دانشیار، متخصص داخلی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۶- دکتر مینا حسن رضایی	متخصص نورو ایمنولوژی، دانشکده‌ی داروسازی، آمریکا
۱۷- دکتر سید مرتضی حیدری	دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۸- دکتر بهناز خانی	دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۱۹- دکتر مجید خزاعی	دانشیار، متخصص فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۰- دکتر حسن رزمجو	استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۱- دکتر رضا روزبهانی	استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۲- دکتر مسعود سهیلیان	استاد، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲۳- دکتر منصور شعله‌ور	دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۴- دکتر محمدرضا صفوی	استادیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۵- دکتر خسرو عادل‌لی	استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا
۲۶- دکتر سعید عندلیب	استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لوئیس ویل، آمریکا
۲۷- دکتر غلامرضا عسکری	متخصص بیماری‌های پوستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۸- دکتر زیبا فرج‌زادگان	دانشیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۲۹- دکتر حمید فشارکی	دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۰- دکتر مرجانه فولادی	دکترای پرستاری، دانشگاه فلوریدا، آمریکا
۳۱- دکتر علی قیصری	استاد، فوق تخصص جراحی قلب، کالیفرنیا، آمریکا
۳۲- دکتر منصور کارآموز	استاد، متخصص اورولوژی، کالیفرنیا، آمریکا
۳۳- دکتر رویا کلشادی	استاد، متخصص اطفال، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۴- دکتر جعفر گلشاهی	دانشیار، فوق تخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۵- دکتر عزیز گهروی	استاد، متخصص بیماری‌های پوستی، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا
۳۶- دکتر پروین محزونی	دانشیار، فوق تخصص آسیب شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۷- دکتر سید مهدی مدرس	استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳۸- دکتر محمد مردانی	دانشیار، متخصص علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۳۹- دکتر هوشنگ معین	استاد، متخصص جراحی اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
۴۰- دکتر آتیه مغیثی	استاد، متخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، آمریکا
۴۱- دکتر مجید ملکی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴۲- دکتر محمدرضا نوربخش	دانشیار، متخصص فیزیوتراپی، آمریکا
۴۳- دکتر فریدون نوحی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴۴- دکتر علی محمد هنجنی	استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

## راهنمای نویسندگان مجله دانشکده پزشکی اصفهان

- ۱- **اهداف و چشم انداز:** مجله دانشکده پزشکی اصفهان به صورت هفته‌نامه و تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد.
- ۲- این مجله مقالات اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را منتشر می‌نماید و همچنین فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین را بر روی وب سایت مجله قرار می‌دهد.
- ۳- **پذیرش دست‌نوشته:** پذیرش دست‌نوشته‌ها و پیگیری‌های بعدی در این مجله فقط از طریق وب سایت اختصاصی آن به آدرس <http://www.journals.mui.ac.ir/jims> و پس از ثبت نام (Registration) در آن ممکن می‌باشد. همراه دست‌نوشته باید یک نامه تایپ شده (Covering letter) به سردبیر، شامل عنوان و اسامی نویسنده یا نویسندگان و اعلام این که این دست‌نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است و یا همزمان در حال بررسی نمی‌باشد، ارسال گردد.
- ۴- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاصله خطوط دو برابر (Double Spaced) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری تهیه شوند. جداول بدون حاشیه خارجی و تصاویر در فرمت GIF و JPEG و در تعداد محدود باشند. ارسال مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.
- ۵- دست‌نوشته باید شامل صفحه عنوان، چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع باشد. **صفحه عنوان:** این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسنده یا نویسندگان با بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول باشد. ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی در این صفحه ضروری است.
- ۶- **چکیده:** تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های سابقه علمی موضوع، روش‌ها، یافته‌ها و بحث باشد. در پایان چکیده مقاله ۳-۵ کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که تنها با استفاده از راهنمای MESH در آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند.
- ۷- **مقدمه و معرفی:** در این بخش اهداف و علل انجام مطالعه آورده می‌شود؛ بنابراین نیازی به ارائه گسترده مطالب موجود در متون علمی نیست. در این بخش باید از ارائه اطلاعات، یافته‌های و نتایج مطالعه خودداری گردد.
- ۸- **روش‌ها:** این بخش شامل ارائه دقیق مشاهدات، مداخلات و روش‌های مورد استفاده در مطالعه است. اگر روش مورد استفاده شناخته شده است فقط منبع آن ذکر گردد اما اگر روشی نوین است، باید به صورتی توضیح داده شود که برای سایر محققان قابل درک و به طور عینی قابل انجام و تکرار باشد. در صورت استفاده از دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم‌افزارها و سیستم‌های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پرانتز و پس از نام آن ذکر گردد. در صورتی که مطالعه دارای پرسش‌نامه یا چک لیست است، ضمیمه کردن آن لازم است؛ در مورد پرسش‌نامه‌های استاندارد ذکر نام و مرجع آن کافی است.
- ۹- **یافته‌ها:** این بخش به صورت متن همراه با جدول‌ها، شکل‌ها و نمودارها ارائه می‌گردد. محتوای جداول نباید به صورت کامل در متن ارائه شوند، بلکه کافی است با ذکر شماره جدول، شکل و یا نمودار به آنها اشاره شود. جدول‌ها، نمودارها و شکل‌ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست‌نوشته آورده شوند. در این بخش فقط یافته‌ها ارائه می‌شود و باید از ذکر دلایل و استدلال‌های مرتبط با آن خودداری گردد.
- ۱۰- **بحث:** در این بخش در ابتدا به یافته‌های مهم اساسی مطالعه و سپس تشابه و تفاوت‌های آن با یافته‌های سایر پژوهشگران در مطالعات مشابه اشاره می‌گردد. ذکر جزئیات کامل یافته‌ها در این بخش لازم نیست. تأکید بر یافته‌های جدید و با اهمیت مطالعه حاضر و دستاوردهای آن در این قسمت ضروری است. ذکر این که فرضیه ارائه شده در مطالعه صحیح یا نادرست بوده، یا این که دلایل کافی برای رد یا قبول آن به دست نیامده است، ضروری می‌باشد. هدف این بخش، ذکر دلیل اصلی انجام تحقیق، تحلیل و تفسیر یافته‌ها و همچنین نتیجه‌گیری کلی (Conclusion) است.

۱۱- **تقدیر و تشکر:** تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند باید در این بخش مورد تقدیر قرار گیرند؛ از جمله کسانی که کمک‌های فنی، نوشتاری و مالی داده و همچنین سرپرستان و مدیران بخش‌های محل انجام مطالعه که در امر پشتیبانی‌های عمومی در اجرای تحقیق فعالیت داشته‌اند.

۱۲- **جدول‌ها:** تعداد محدود جدول با توجه به حجم مطالعه و مقاله، همراه با ذکر عنوان آن در بالای جدول مورد قبول خواهد بود. ارسال جداول فقط تحت نرم‌افزار MSWord مورد قبول است. توضیحات اضافی در خصوص محتوای جداول باید به صورت پی‌نوشته و در پایین جدول باشد. جدول‌ها باید در صفحات جداگانه و در پایان دست نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند.

۱۳- **شکل‌ها:** تعداد محدود شکل همراه ذکر عنوان آن در زیر شکل یا نمودار و با فرمت GIF و JPEG قابل قبول است. اطلاعات موجود در شکل‌ها یا نمودارها نباید به طور کاملاً مشابه در جدول‌ها و یا متن مقاله ذکر شده باشند.

۱۴- **منابع:** نویسنده باید از صحت اشاره منابع ذکر شده به مطالب مورد استناد مطمئن باشد. ساختار منابع در این مجله بر اساس *Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Bio Medical Journals (ICMJE)* و معاهده ونکوور (Vancouver) می‌باشد. تمامی منابع باید به زبان انگلیسی باشد، ترجمه متن منابع فارسی به عهده نویسنده است و در پایان آن عبارت [Persian] خواهد آمد. موارد ذیل برای نمونه ذکر می‌گردد:

#### **اگر منبع مورد نظر مقاله است:**

نام خانوادگی نویسنده، حرف اول نام کوچک نویسنده، عنوان مقاله، مخفف نام مجله (بر اساس Medline)، سال انتشار، شماره‌ی انتشار، شماره‌ی مجله، شماره‌ی صفحات. مثال:

(EN): Inzer N. Treatment of calcific aortic stenosis. Am J Cardiol 1987; 59(6): 314-7.

(FA): Zini F, Basiri Jahromi Sh. Study of fungal infections in patients with leukemia. Iranian journal of public health 1994; 1(4):89-103.[Persian].

(چنانچه تعداد نویسندگان ۶ نفر یا کمتر باشد، ذکر اسامی آن‌ها ضروری است. اگر تعداد آن‌ها ۷ نفر یا بیشتر باشد، پس از ۶ نفر، عبارت "et al." استفاده شود.)

#### **اگر منبع مورد نظر کتاب است:**

نام خانوادگی و حرف اول نام کوچک نویسنده (نویسندگان). عنوان کتاب. نوبت چاپ. محل نشر؛ ناشر؛ سال انتشار. p. شماره صفحات (نام نویسندگان با علامت کاما از هم جدا شود). مثال:

(EN): Romenes GJ. Cunningham's manual. 15<sup>th</sup> ed. New York: Oxford Univ Press; 1987.p.43-5.

(FA): Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common disorders in Iran. 2<sup>nd</sup> ed. Tehran: Eshtiagh Publication; 2000.p.558.[Persian].

#### **اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:**

نام خانوادگی و حرف اول نام کوچک نویسنده (نویسندگان) آن فصل. عنوان فصل مورد نظر. در: نام خانوادگی و حرف اول نام تدوین کننده‌ی کتاب. عنوان کتاب. نوبت چاپ. محل نشر؛ نام ناشر؛ سال انتشار. p. صفحات. مثال:

(EN): Bodly L, Bailey Jr. Urinary tract infection. In: Tailor R, editor. Family medicine. 6<sup>th</sup> ed. New York: Springer; 2003.p. 807-13.

۱۵- **نمونه‌خوانی (Proofreading):** یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤوّل ارسال می‌گردد که لازم است در کوتاه‌ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

۱۶- **اختصارات و نشانه‌ها:** تنها از اختصارات و نشانه‌های استاندارد استفاده شود و از ذکر عبارات‌های مخفف در عنوان و خلاصه مقاله خودداری گردد.

۱۷- توضیح کامل در مورد هر کدام از عبارتهای اختصاری برای اولین بار در متن آورده شود، مگر این که مربوط به مقیاس‌ها و مقادیر استاندارد شناخته شده باشد.

۱۸- پس از چاپ، یک نسخه از مجله برای نویسنده مسؤوّل ارسال خواهد شد.

- ۱۹- **ملاحظات اخلاقی:** این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه‌ی افراد بالغ شرکت‌کننده در مطالعه ضروری است و در مورد کودکان و افراد تحت تکفل باید از ولی قانونی آنها اخذ شود. ذکر منبع تأییدکننده‌ی ملاحظات اخلاقی مطالعه لازم است. هنگام استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ذکر رعایت و مقررات استاندارد مربوط لازم است.
- ۲۰- **تداخل منافع (Conflict of Interest):** نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.
- ۲۱- **هزینه چاپ:** هیچ‌گونه هزینه‌ای برای چاپ مقالات در این مجله دریافت نمی‌شود.
- ۲۲- **حق نسخه‌برداری (Copyright):** تمامی محتویات مجله دانشکده پزشکی اصفهان تحت قانون حق نسخه‌برداری بین‌المللی قرار دارد. این مجله برای استفاده غیر تجاری در اختیار افراد قرار می‌گیرد. اصلاح، انتشار، انتقال و نمایش هر گونه محتویات مجله بدون ذکر نام این مجله ممنوع است.
- ۲۳- **فرآیند مرور دقیق (Peer Review):** تمام دست‌نوشته‌ها توسط حداقل ۳ نفر از داوران منتخب شورای نویسندگان مجله مورد بررسی دقیق قرار می‌گیرد. نویسنده‌ی مسؤؤل در کوتاه‌ترین زمان در جریان تصمیم‌سردبیر در مورد رد، قبول یا اصلاحات مورد نظر داوران و هیأت تحریریه قرار خواهد گرفت. در صورت پذیرش مقاله برای چاپ، نامه پذیرش به همراه ایمیل برای نویسنده‌ی مسؤؤل ارسال می‌شود و مقاله در نوبت چاپ قرار خواهد گرفت.
- ۲۴- هیأت تحریریه در رد، اصلاح، ویرایش و خلاصه کردن مقاله آزاد است.
- ۲۵- مسؤولیت صحت یا سقم مطالب ارائه شده در مقاله بر عهده‌ی نویسنده یا نویسندگان است.

## فهرست مطالب

### مقاله‌های پژوهشی

- ۱۸۹۷..... شادکامی در کارکنان بخش سلامت: برخی عوامل زمینه‌ای و شغلی مرتبط با آن  
نادر رجبی گیلان، سید رامین قاسمی، دکتر سهیلا رشادت، علیرضا زنگنه
- ۱۹۰۷..... افزایش بیان ژن سرکوبگر متاستازی  $nm23$  در رده‌ی سلولی ۳-PC سرطان پروستات تیمار شده با داروی ایماتینیب  
سید عطاءاله سادات شانددیز، دکتر مهدی شفیعی اردستانی، دکتر شیوا ایرانی، دکتر دلاور شهباززاده
- ۱۹۱۸..... بررسی توزیع دوز در اسکتر CT با استفاده از فانتوم‌های PMMA (Polymethyl methacrylate) استوانه‌ای  
نقیسه برنجکوب، دکتر محمدباقر توکلی، دکتر کیوان جباری، شهرام منادی، حمیدرضا رهنما فلاورجانی
- ۱۹۳۳..... اثر مدت زمان متفاوت استرس بر تغییرات حافظه‌ی فضایی و شناختی در موش‌های صحرایی نر  
هدی رنجبر، دکتر مریم راداحمدی، دکتر حجت‌اله علایی، دکتر پرهام رئیسی

### مقاله کوتاه

- ۱۹۴۴..... اثر رب انار بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی- عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲  
دکتر فریده شیشه‌بر، دکتر مجید محمدشاهی، دکتر مهرنوش ذاکرکیش، دکتر آزاده ساکی، فاطمه شیرانی، دکتر مهدی زارعی، مریم زارع

## شادکامی در کارکنان بخش سلامت: برخی عوامل زمینه‌ای و شغلی مرتبط با آن

نادر رجبی گیلان<sup>۱</sup>، سید رامین قاسمی<sup>۱</sup>، دکتر سهیلا رشادت<sup>۲</sup>، علیرضا زنگنه<sup>۱</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** شادکامی به عنوان یکی از احساسات ریشه‌ای انسان، نقشی تعیین کننده در سلامت فرد و جامعه دارد و می‌تواند به عنوان کاتالیزور و تسهیل کننده، در توسعه‌ی جوامع نیز نقش داشته باشد. هدف این مطالعه، بررسی شادکامی در کارکنان بخش سلامت و برخی متغیرهای جمعیتی و شغلی مرتبط با آن بود.

**روش‌ها:** این تحقیق به روش مقطعی در زمستان ۱۳۹۲ و بهار ۱۳۹۳ در کارکنان بخش سلامت شهر کرمانشاه انجام شد. از ۵۳۷ پرسش‌نامه‌ی ارایه شده، تعداد ۴۸۰ نفر پرسش‌نامه‌ی شادکامی آکسفورد (OHI یا Oxford happiness inventory) را به همراه سؤالات زمینه‌ای و شغلی تکمیل نمودند. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ و با کمک آزمون‌های توصیفی (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) و استنباطی متناسب (همبستگی Pearson، t، و Regression) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

**یافته‌ها:** میانگین سنی پاسخ دهندگان  $35/8 \pm 8/6$  سال بود. ۱۴۴ نفر از پاسخ دهندگان مرد ( $30/2$  درصد) و بقیه زن بودند. از نظر سطوح شادکامی، بیشتر پاسخگویان، کمی شاد بوده‌اند (۲۷۹ نفر یا  $58/1$  درصد). همچنین، میانگین نمره‌ی کلی شادکامی برابر با  $14/80 \pm 3/30$  بود. از نظر میانگین نمره‌ی شادکامی، پزشکان بیشترین نمره‌ی شادکامی ( $21/17 \pm 4/19$ ) و ماماها کمترین نمره ( $11/83 \pm 3/39$ ) را کسب کردند. همچنین، در مدل Regression، متغیرهای دوست داشتن شغل، رضایت از سلامت و سطح تحصیلات،  $21/5$  درصد از تغییرات شادکامی را تبیین کردند ( $R_{adj}^2 = 0/220$ ،  $R^2 = 0/469$ ).

**نتیجه‌گیری:** شادکامی کارکنان بخش سلامت پایین‌تر از متوسط بود. لزوم اقدامات و برنامه‌ریزی در راستای افزایش شادکامی در این کارکنان، به خصوص کارشناسان مامایی توصیه می‌شود.

**واژگان کلیدی:** شادکامی، کارکنان سلامت، عوامل شغلی

**ارجاع:** رجبی گیلان نادر، قاسمی سید رامین، رشادت سهیلا، زنگنه علیرضا. شادکامی در کارکنان بخش سلامت: برخی عوامل زمینه‌ای و

شغلی مرتبط با آن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۰۹): ۱۸۹۷-۱۹۰۶

## مقدمه

شادکامی یکی از اجزای ضروری کیفیت زندگی است؛ به طوری که سازمان جهانی بهداشت آن را به عنوان بخشی از مفهوم سلامت قلمداد کرده است (۱). پژوهش‌ها بیانگر این است که شادکامی به عنوان

یک مفهوم پیچیده‌ی چند بعدی، تحت تأثیر عوامل فردی و فرهنگی است و بازتابی قوی در همه‌ی ابعاد زندگی بشر دارد (۲) و می‌تواند به عنوان یک کاتالیزور و تسهیل کننده در توسعه‌ی جوامع نقش داشته باشد (۳).

۱- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات توسعه‌ی اجتماعی و ارتقای سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲- دانشیار، گروه کودکان، قطب علمی پزشکی جامعه‌نگر، مرکز تحقیقات توسعه‌ی اجتماعی و ارتقای سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

Email: qasemi\_sr@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: سید رامین قاسمی



بهرتر بودن سلامت روانی و جسمانی، طول عمر بیشتر و موفقیت شغلی و اجتماعی افراد شاد تأکید دارند (۹).

نتایج پژوهشی در ایران، بر اساس پیمایش موج چهارم Inglehart نشان داده است که رتبه‌ی سازمانی ایران در زمینه‌ی شادکامی در بین ۶۹ کشور، رتبه‌ی ۶۱ بوده است که رتبه نازلی می‌باشد (۳). مطالعات نشان داده است که درک افراد از سلامت خود تأثیر به‌سزایی بر شادکامی آنان دارد (۱۰). همچنین در مطالعات قبلی به نقش عواملی همچون رضایت از زندگی، میزان ورزش هفتگی، میزان خوش بینی به زندگی، شادکامی همسر و سابقه‌ی بیماری عصبی در کارکنان واحدهای صنعتی (۱۱)، درجه‌ی تحصیلی، وضعیت شغلی، روابط با همکاران و رضایت از مدیر مربوط در معلمان (۱۲)، کیفیت زندگی کاری، رهبری و روابط در سازمان در کارکنان واحدهای اقتصادی کوچک در تایلند (۱۳) در تبیین شادکامی اشاره شده است.

داشتن کارکنانی شاد و کارآمد از آرمان‌های مجموعه‌های دولتی می‌باشد؛ چرا که شادی کارکنان با بهره‌وری، افزایش ایمنی کار، رضایت شغلی و رضایت خانوادگی ارتباط دارد (۱۱). با توجه به اهمیت شادی و شادمانی در زندگی اجتماعی و کاری و توجه به رسالت بسیار مهم کارکنان سازمان‌های دولتی در ارائه‌ی خدمات و به خصوص کارکنان بخش سلامت و نقش پیچیده‌ی آنان در تأمین بهزیستی و تندرستی افراد جامعه و نیز با عنایت به روابط وسیع آنان با قشرهای مختلف مردم از یک سو و تحقیقات اندکی که شادکامی را در بین مشاغل تخصصی (به خصوص کارکنان بخش سلامت)

به عنوان مثال، در مطالعاتی که در آمریکا به عمل آمده است، شادی در زندگی از لحاظ اهمیت در به وجود آوردن یک زندگی مطلوب، مهم‌تر از ثروت درجه‌بندی شده است (۴). رویکردها به تعریف شادکامی متنوع و متفاوت است. برخی شادی و شادکامی را پدیده‌ی بی‌واسطه‌ای می‌دانند و معتقدند عواطف، مبنی بر این که عواطفی خوشحال‌کننده یا عواطفی ناراحت‌کننده باشند، ماهیتی متفاوت و خاستگاه‌های متفاوت دارند. در این دیدگاه و بر اساس تعریف Bradbourne، شادی عبارت از احساسات مثبت منهای میزان احساسات منفی است (۵).

برخی نیز شادی را نه به عنوان هیجانی آنی، بلکه به عنوان ارزیابی شخص از واقعیت زندگی خود و مقایسه‌ی آن با انتظارات و خواسته‌های خود در نظر گرفته‌اند؛ بدین معنا که هر چه ارزیابی از واقعیت فاصله‌ی کمتری با انتظارات داشته باشد، فرد شادتر است. در واقع، در این رویکرد، شادی با رضایت از زندگی یکسان شمرده می‌شود (۶). شادکامی به عنوان یک عاطفه‌ی مثبت می‌تواند روابط بین فردی را تسهیل کند و ایثار، نوع‌دوستی و مهارت‌های گفتگو را ارتقا دهد و پیامدهای مثبت گسترده‌ای بر شناخت، سطح فعالیت اجتماعی، فعالیت‌های کاری و سلامتی داشته باشد؛ همچنین شادکامی به نوعی تفکر منجر می‌شود که افراد را قادر می‌سازد مشکلات را با خلاقیت و نوآوری حل نمایند (۷).

برخی از صاحب‌نظران معتقدند که افراد شاد نسبت به دیگر افراد، احساس امنیت بیشتری می‌کنند، به راحتی تصمیم‌گیری می‌نمایند، حس همکاری و مشارکت بالاتر دارند و از کسانی که با آنان زندگی می‌کنند، راضی‌ترند (۸). همچنین، پژوهشگران بر

آموزش دیده با مراجعه‌ی حضوری به مراکز بهداشتی، بیمارستان‌ها، مطب‌های منتخب و داروخانه‌ها صورت گرفت. تعداد ۴۸۰ (با نرخ پاسخگویی در حدود ۸۹ درصد) پرسش‌نامه‌ی مورد قبول و معتبر مورد تجزیه و تحلیل نهایی قرار گرفت. با توجه به ناچیز بودن تعداد سؤالات بی‌پاسخ برای متغیر اصلی تحقیق (شادکامی)، این مقادیر از گزینه‌ی Missing value analysis و به روش Regression کامل گردید.

ابزار این تحقیق، پرسش‌نامه‌ای شامل دو بخش بود. بخش اول پرسش‌نامه، چک لیست متغیرهای زمینه‌ای و شغلی شامل سوالاتی در خصوص «سن، جنس، سطح تحصیلات، وضعیت تأهل و رضایت از سلامت، ساعات کاری، داشتن شیفت شبانه‌ی کاری، سنوات خدمتی، رضایت از درآمد، رضایت از شرایط محیط کار و دوست داشتن شغل خود» بود. سؤالات رضایت از سلامت، رضایت از شرایط محیط کار و دوست داشتن شغل خود در طیف ۵ گزینه‌ای لیکرت تنظیم و از ۵-۱ نمره‌گذاری شد.

بخش دوم، پرسش‌نامه‌ی استاندارد ۲۹ سؤالی بود که تحت عنوان پرسش‌نامه‌ی شادمانی آکسفورد (OHI یا Oxford happiness inventory) در سال ۱۹۸۹، توسط Argyle و Lu تهیه شده است. این پرسش‌نامه بر اساس یک طیف چهار ۴ درجه‌ای از ۳-۰ نمره‌گذاری می‌شود. بنابراین بیشترین نمره ۸۷ و کمترین نمره صفر خواهد بود. علی‌پور و نوربالا در سال ۱۹۹۹ اعتبار این آزمون را ۰/۹۳ و پایایی آن را ۰/۹۲ برآورد کردند (۱۴). پایایی این پرسش‌نامه در تحقیق حاضر و در یک تحقیق مقدماتی بر روی ۵۰ نفر از پاسخ‌دهندگان برابر با

بسنجد، پژوهش حاضر با هدف بررسی سطح شادکامی در بین کارکنان بخش سلامت (پزشکان، داروسازان و دندانپزشکان، کارکنان مراکز بهداشتی، پرستاران و کارشناسان مامایی) در شهرستان کرمانشاه و برخی عوامل شغلی و جمعیتی مرتبط با آن انجام گرفت.

## روش‌ها

در این مطالعه‌ی مقطعی، جامعه‌ی آماری، کارکنان بخش سلامت (پزشکان، داروسازان، دندانپزشکان، کارکنان مراکز خدماتی - بهداشتی، ماماها و پرستاران) بودند. اطلاعات مربوط به تعداد هر یک از این کارکنان از نظام پزشکی، مرکز بهداشت و نظام پرستاری تهیه گردید. حجم نمونه بر اساس فرمول کوکران برابر ۳۵۸ نفر تعیین گردید که این رقم به دلیل استفاده از شیوه‌ی نمونه‌گیری خوشه‌ای در ضریب تأثیر (Design effect) ۱/۵ ضرب و تعداد ۵۳۷ نفر به عنوان حجم نمونه‌ی نهایی تعیین شدند. شیوه‌ی نمونه‌گیری خوشه‌ای چند مرحله‌ای بود. بدین صورت که در مرحله‌ی اول هر یک از مشاغل به عنوان یک خوشه در نظر گرفته شد و سپس به تناسب جمعیت هر خوشه، تعداد نمونه مرتبط محاسبه شد و در مرحله‌ی سوم، افراد مورد نظر از هر خوشه به صورت تصادفی انتخاب شدند.

معیار ورود به مطالعه، شامل رضایتمندی افراد برای شرکت در پژوهش، نداشتن اختلالات جدی جسمی و روان‌پزشکی، نداشتن معلولیت و عدم فعالیت پاسخ‌دهندگان در امور اداری بیمارستان‌ها و مراکز ستادی در هنگام انجام تحقیق بود. در نهایت، از ۵۳۷ پرسش‌نامه‌ی ارایه شده (که توسط پرسشگران

می‌کنند. میانگین سنوات خدمتی پاسخ دهندگان،  $7/91 \pm 11/93$  سال بود. میانگین ساعات فعالیت روزانه در محیط کار پاسخ دهندگان نیز برابر  $3/42 \pm 8/39$  ساعت بود.

تحلیل توصیفی متغیر «رضایت از وضعیت سلامت» نشان داد که بیشترین درصد افراد ( $54/1$  درصد) از وضعیت سلامت خود «ناراضی» بودند. همچنین در رابطه با متغیر «رضایت از درآمد»، بیشترین تعداد افراد ( $57/8$  درصد) گزینه‌ی «تا حدودی» را انتخاب نمودند. کمترین فروانی پاسخ‌ها در باب متغیر «دوست داشتن شغل» مربوط به گزینه‌ی «خیلی ناراضی» ( $6/5$  درصد) بود. همچنین در خصوص متغیر «رضایت از شرایط محیط کار»، تنها ( $2/9$  درصد) رضایت کامل از شرایط محیط کار داشتند (جدول ۱).

از نظر سطوح شادکامی در بین کل پاسخگویان بیشترین تعداد پاسخگویان شادی متوسطی داشتند ( $27/9$  نفر یا  $58/1$  درصد). تعداد  $113$  نفر ( $23/5$  درصد) شاد،  $64$  نفر ( $13/3$  درصد) دارای سطح شادی کم و  $24$  نفر ( $5$  درصد) دارای شادی زیاد بودند.

نتایج توصیفی نمره‌ی شادکامی نشان می‌دهد که پزشکان (فوق تخصص، متخصص و پزشکان عمومی) بیشترین نمره‌ی شادکامی ( $21/17 \pm 47/19$ ) و ماماها کمترین نمره‌ی شادکامی ( $11/83 \pm 35/39$ ) را به خود اختصاص داده‌اند. همچنین، میانگین نمره‌ی کلی شادکامی برابر با  $14/87 \pm 38/32$  بود (جدول ۲).

نتایج آزمون  $t$  نشان داد که بین جنس و داشتن شیفت کاری شبانه با شادکامی رابطه‌ی معنی‌داری.

$0/94$  برآورد گردید. همچنین شادکامی در چهار سطح طبقه‌بندی شد؛ به طوری که نمره‌ی  $0-22$  «شادی کم»، نمره‌ی  $23-44$  «شادی نه زیاد نه کم (متوسط)»،  $45-66$  «شاد» و نمره‌ی  $67-87$  «شادی زیاد» محسوب گردید. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۸ و با کمک آزمون‌های توصیفی (میانگین  $\pm$  انحراف معیار) و استنباطی متناسب (همبستگی Pearson،  $t$  مستقل و Regression) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

### یافته‌ها

کل پاسخ دهندگان در این تحقیق،  $480$  نفر بودند که  $144$  نفر ( $30/2$  درصد) مذکر و بقیه مؤنث بودند. میانگین سنی پاسخ دهندگان  $35/89 \pm 8/60$  سال بود. در خصوص سطوح تحصیلات مشارکت کنندگان در این تحقیق، نتایج نشان داد که افراد با مدرک دیپلم  $6/1$  درصد، فوق دیپلم  $12/3$  درصد، لیسانس  $62/6$  درصد، فوق لیسانس  $4/8$  درصد، دکتری  $11/9$  درصد، متخصص  $1/9$  و فوق تخصص  $0/4$  می‌باشند. در رابطه با وضعیت تأهل پاسخ دهندگان، یافته‌ها نشان داد که بیشترین درصد مربوط به متأهلین با  $68/1$  درصد بود. میانگین بعد خانوار  $1/39 \pm 3/72$  بود.  $94/1$  درصد اظهار کردند که سیگار نمی‌کشند و  $47/5$  درصد افراد اظهار داشتند که شیفت کاری شبانه دارند. در پاسخ به سؤال «آیا در طول هفته فعالیت ورزشی منظم دارید؟»،  $62/1$  درصد اظهار کردند که فعالیت ورزشی ندارند،  $18/7$  درصد یک روز در هفته،  $13/4$  درصد  $2-3$  روز در هفته،  $2/9$  درصد  $4$  و  $5$  روز در هفته و همچنین  $2/9$  درصد نیز اظهار کرده‌اند که تمام روزهای هفته را ورزش

جدول ۱. آمار توصیفی برخی متغیرهای زمینه‌ای و شغلی در بین پاسخگویان

خیلی زیاد	زیاد	تا حدودی	کم	خیلی کم	
تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۱۲ (۲/۵)	۵۴ (۱۱/۴)	۱۱۵ (۲۴/۲)	۲۵۷ (۵۴/۱)	۳۷ (۷/۸)	رضایت از وضعیت سلامت
۶ (۱/۳)	۳۳ (۷/۰)	۲۷۱ (۵۷/۸)	۱۱۷ (۲۴/۹)	۴۲ (۹/۰)	رضایت از درآمد
۶۵ (۱۳/۵)	۱۳۰ (۲۷/۱)	۲۰۸ (۴۳/۳)	۴۶ (۹/۶)	۳۱ (۶/۵)	دوست داشتن شغل
۱۴ (۲/۹)	۷۵ (۱۵/۷)	۲۷۰ (۵۶/۵)	۷۴ (۱۵/۵)	۴۵ (۹/۴)	رضایت از شرایط محیط کار

جدول ۲. نمره‌ی شادکامی کلی بر حسب عنوان شغلی

عنوان شغلی	تعداد (درصد)	میانگین $\pm$ انحراف معیار
کارکنان مراکز بهداشتی	۱۴۲ (۲۹/۶)	۳۷/۱۴ $\pm$ ۱۳/۷۳
پزشکان (عمومی، متخصص و فوق تخصص)	۴۴ (۹/۲)	۴۷/۱۹ $\pm$ ۲۱/۱۷
داروسازان و دندان‌پزشکان	۲۳ (۴/۸)	۳۹/۱۸ $\pm$ ۱۷/۲۴
پرستاران	۲۲۶ (۴۷/۱)	۳۷/۸۴ $\pm$ ۱۳/۸۷
ماماها	۴۵ (۹/۴)	۳۵/۳۹ $\pm$ ۱۱/۸۳
کل	۴۸۰ (۱۰۰)	۳۸/۳۲ $\pm$ ۱۴/۸۷

وجود ندارد ( $P > 0/050$ ). همچنین نتایج آزمون ANOVA (Analysis of variance)، بیانگر این بود که ارتباط معنی‌داری بین سطح تحصیلات و فعالیت ورزشی در طول هفته با شادکامی وجود دارد ( $P < 0/001$ )، اما بین وضعیت تأهل و شادکامی رابطه‌ی معنی‌داری مشاهده نگردید ( $P > 0/050$ ).

نتایج آزمون همبستگی Pearson نیز نشان داد که بین رضایت از شرایط محیط کاری، دوست داشتن شغل، رضایت از درآمد و رضایت از سلامت با شادکامی همبستگی مثبت و معنی‌داری وجود دارد ( $P < 0/001$ ) (جدول ۳)؛ اما بین سن، ساعات کاری و سنوات خدمتی با شادکامی ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد ( $P > 0/050$ ).

جهت بررسی متغیرهای تأثیرگذار بر شادکامی از

Regression چند متغیره به روش گام به گام استفاده شد. در ابتدا متغیرهای سطح تحصیلات، وضعیت تأهل، رضایت از وضعیت سلامت، رضایت از درآمد، رضایت از شرایط کار و دوست داشتن شغل، وارد معادله‌ی Regression شد. سه متغیر دوست داشتن شغل، رضایت از سلامت و سطح تحصیلات ۲۱/۵ درصد از تغییرات شادکامی را پیش‌بینی نمودند و در مدل باقی ماندند.

همان‌طور که در جدول ۴ آمده است، دوست داشتن شغل با ضریب بتای ۰/۳۰۶ بیشترین تأثیر مستقیم را بر شادکامی داشته است. ادراک از وضعیت سلامت و رضایت از آن با ضریب بتای ۰/۲۶۲ و سطح تحصیلات با ضریب بتای ۰/۱۱۶ نیز دارای تأثیرات مستقیم معنی‌دار بودند و در مدل باقی ماندند ( $P < 0/050$ ) (جدول ۴).

جدول ۳. همبستگی بین برخی متغیرهای شغلی و زمینه‌ای با شادکامی و ارتباط چند سویهی این متغیرها با هم

رضایت از سلامت (P) R	رضایت از درآمد (P) R	دوست داشتن شغل (P) R	رضایت از شرایط محیط کاری (P) R	شادکامی	
۰/۳۲۱ (<۰/۰۰۱)	۰/۲۱۷ (<۰/۰۰۱)	۰/۳۶۶ (<۰/۰۰۱)	۰/۲۵۵ (<۰/۰۰۱)	*	شادکامی
۰/۲۲۲ (<۰/۰۰۱)	۰/۴۴۲ (<۰/۰۰۱)	۰/۴۸۸ (<۰/۰۰۱)	*	۰/۲۵۵ (<۰/۰۰۱)	رضایت از شرایط محیط کاری
۰/۱۶۳ (<۰/۰۰۱)	۰/۳۰۲ (<۰/۰۰۱)	*	۰/۴۸۸ (<۰/۰۰۱)	۰/۳۶۶ (<۰/۰۰۱)	دوست داشتن شغل
۰/۱۸۷ (<۰/۰۰۱)	*	۰/۳۰۲ (<۰/۰۰۱)	۰/۴۴۲ (<۰/۰۰۱)	۰/۲۱۷ (<۰/۰۰۱)	رضایت از درآمد
*	۰/۱۸۷ (<۰/۰۰۱)	۰/۱۶۳ (<۰/۰۰۱)	۰/۲۲۲ (<۰/۰۰۱)	۰/۳۲۱ (<۰/۰۰۱)	رضایت از سلامت

جدول ۴. ضرایب استاندارد، مقدار t و سطح معنی‌داری متغیرهای تأثیرگذار بر شادکامی

مقدار P	مقدار t	Beta	متغیرهای مستقل
۰/۰۱۲	۲/۵۲۰	-	مقدار ثابت
<۰/۰۰۱	۷/۲۰۰	۰/۳۰۶	دوست داشتن شغل
<۰/۰۰۱	۶/۲۰۰	۰/۲۶۲	رضایت از وضعیت سلامت
۰/۰۰۶	۲/۷۵۰	۰/۱۱۶	تخصص و فوق تخصص
۰/۰۶۶	۱/۸۴۰	۰/۰۷۷	دکتری
۰/۰۵۵	۱/۹۲۰	۰/۰۸۰	فوق لیسانس
۰/۳۶۹	-۰/۹۰۰	-۰/۰۳۸	لیسانس
۰/۳۸۸	-۰/۸۶۳	-۰/۰۳۶	دیپلم

$$R = ۰/۴۶۹, R^2 = ۰/۲۲۰, R^{adj} = ۰/۲۱۵, F = ۴۲/۶۷, P < ۰/۰۰۱$$

از سویی، این نتیجه با نتایج پژوهشی در بین کارکنان واحدهای اقتصادی کوچک و متوسط در تایلند ناهمسو است که نشان داده است کارکنان این واحدها از سطح شادکامی بالایی برخوردارند (۱۳). Argyle معتقد است که افراد شاغل در مشاغل تخصصی و مهارتی، شادتر از مشاغل غیر تخصصی می‌باشند (۱۵). اما در تحقیق حاضر که مشاغل تخصصی حوزه‌ی سلامت را مورد توجه قرار داد، سطح شادکامی پایین بود که بر خلاف نظریه‌ی فوق است. تأثیرات منفی این عدم شادکامی بر محیط‌های شغلی و بهره‌وری‌های سازمانی و آرایه‌ی خدمات به مشتریان نیز قابل بررسی و تحلیل است. شاد بودن و

## بحث

این تحقیق که با هدف بررسی سطح شادکامی کارکنان بخش سلامت و برخی عوامل شغلی و زمینه‌ای در شهر کرمانشاه به انجام رسید، نشان داد که بیشتر پاسخگویان سطح شادکامی خود را در طبقه‌ی «شادکامی نه زیاد نه کم (متوسط)» ارزیابی نمودند که با نتیجه‌ی مطالعه‌ای در جمعیت عمومی در ایران، همسو است (۱۰). اگر میانگین نمره‌ی شادکامی این تحقیق را نیز در مقیاس صفر تا صد برآورد نماییم، در حدود ۴۴/۰۴ است که از نتایج مطالعه‌ای در جمعیت عمومی ایران که میانگین نمره‌ی شادکامی را برابر ۴۸/۶۰ برآورد کرده‌اند، پایین‌تر است (۳).

برخی مطالعات همسو و در برخی ناهمسو با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر بود. در مطالعه‌ی حاضر، بین سن، جنس و وضعیت تأهل با شادکامی رابطه‌ی معنی‌داری نبود که با نتیجه‌ی مطالعه‌ی چلبی و موسوی همسو (۳) و با نتایج مطالعه‌ی کشاورز و وفاییان ناهمسو بود (۲۰). نتایج پژوهش حاضر نشان داد که بین سطح تحصیلات و شادکامی رابطه‌ی معنی‌داری وجود داشت که با نتایج برخی مطالعات داخلی همسو است (۲۱-۲۰). Diener نیز اظهار می‌دارد که همبستگی بین تحصیل و شادمانی در افراد کم درآمد را می‌توان به نقش تحصیلات در ایجاد علائق وسیع‌تر که منجر به فراهم آمدن منابع شادمانی بیشتر می‌گردد، نسبت داد (۵).

رضایت فرد از سلامت نیز همبستگی متوسط و معنی‌داری با شادکامی داشت که با نتایج دیگر پژوهش‌ها همخوان است (۲۲، ۱۰). افرادی که احساس عدم شادکامی می‌کنند، نشانه‌های جسمی بیشتری را گزارش می‌نمایند و میانگین مشکلات جسمی آن‌ها بیشتر است (۲۳).

به طور کلی، نتایج پژوهش حاضر نشان داد که شادکامی کارکنان بخش سلامت پایین‌تر از حد متوسط بود که در این بین، کارکنان مامایی کمترین میزان شادکامی را داشتند. همچنین ترکیب سه متغیر دوست داشتن شغل، رضایت از سلامت و سطح تحصیلات، تبیین‌کننده‌ی بخشی از شادکامی کارکنان بودند. با توجه به نتایج پیش‌گفته و اهمیت شادکامی در بین این کارکنان، لزوم برنامه‌ریزی‌های دقیق جهت افزایش شادکامی در محیط کار و به ویژه در خصوص کارکنان مامایی ضروری است.

با توجه به اهمیت متغیر «دوست داشتن شغل» در

شاد زیستن می‌تواند بسیاری از مشکلات روانی و اجتماعی را حل کند و سبب افزایش انگیزه در کار و تحصیل گردد (۱۶)؛ که عدم شادکامی درست در نقطه‌ی مقابل این فرض قرار می‌گیرد.

نتایج در خصوص عوامل شغلی تأثیرگذار بر شادکامی نشان داد که دوست داشتن شغل، رضایت از شرایط محیط کار و رضایت از درآمد، همبستگی معنی‌داری با شادکامی کارکنان داشتند که این نتایج، با برخی مطالعات دیگر در حوزه‌ی شادکامی همسو است (۱۷-۱۸، ۱۲). مطالعه‌ی مشابه دیگری نشان داد که موقعیت شغلی، رضایت شغلی، فعالیت هدفدار و به کارگیری مهارت‌ها، همه با بهزیستی روانی و شادکامی رابطه دارند (۱۹).

در خصوص مکانیزم تأثیر رضایت شغلی بر شادکامی، می‌توان این گونه مسأله را صورت‌بندی نمود که افرادی که در محیط کار حمایت بیشتری از جانب مدیر، همکاران و دیگر اعضا دریافت می‌نمایند و خود را در شبکه‌ی به هم پیوسته‌ای از روابط مثبت با همگنان خود می‌بینند، انرژی و انگیزه‌ی مضاعفی برای کار و ارایه‌ی خدمات از خود نشان می‌دهند و رضایت خاطر خود را به صورت شادی و شادمانی ابراز می‌کنند. ناگفته پیداست که متغیر رضایت از ابعاد گوناگون زندگی، جزء لاینفک شادمانی است.

در این تحقیق به جای بررسی درآمد، رضایت از درآمد سنجیده شد که دارای رابطه‌ی معنی‌دار و مثبتی با شادکامی بود. در دیگر مطالعات، به بررسی رابطه‌ی سطح درآمد و نه رضایت از درآمد با شادکامی پرداخته شد که دارای رابطه‌ی معنی‌داری نیست؛ که با نتایج این تحقیق ناهمسو است (۳).

رابطه‌ی متغیرهای دموگرافیک با شادکامی در

خدمت رسانی بهتر به مردم را فراهم نمایند.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از معاونت محترم تحقیقات دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه که منابع مالی طرح را تأمین نمودند، تقدیر و تشکر می‌شود. همچنین از آقای شهرام قبادی و همکاران پرسشگر که کار پرسشگری این طرح را به انجام رسانیدند، سپاسگزاری می‌گردد.

این پژوهش، توصیه می‌شود که در جذب نیروهای انسانی در بخش سلامت گزینه‌ی عشق و علاقه به شغل، در گزینش افراد مد نظر قرار گیرد. همچنین با توجه به این که «رضایت از سلامت» کارکنان نقشی مهم در تبیین شادکامی آنان داشته است. از این رو، این نیاز احساس می‌شود که مسئولان مربوط نسبت به حفظ و ارتقای سلامت خود کارکنان اهتمام بیشتری بورزند و با غربالگری‌های دوره‌ای در بین پرسنل به منظور بهبود سلامت کارکنان، زمینه‌های

### References

- Oliveira Pinto SM, Alves Caldeira Berenguer SM, Martins JC. Cancer, Health Literacy, and Happiness: Perspectives from Patients under Chemotherapy. *Nurs Res Pract* 2013; 2013: 291767.
- Koffman J, Morgan M, Edmonds P, Speck P, Siegert R, Higginson IJ. Meanings of happiness among two ethnic groups living with advanced cancer in south London: a qualitative study. *Psychooncology* 2013; 22(5): 1096-103.
- Chalabi M, Mousavi SM. A sociological analysis of happiness, at micro and macro-level. *Iranian Journal of Sociology* 2009; 9(1-2): 34-57. [In Persian].
- Argyle M. The psychology of happiness. Trans. Gohari Anaraki M, Bahrami F. 1<sup>st</sup> ed. Isfahan, Iran: Jahade-Danshgahi Publications: 2003. [In Persian].
- Diener E. Subjective well-being. The science of happiness and a proposal for a national index. *Am Psychol* 2000; 55(1): 34-43.
- Sirgy MJ, Rahtz D, Cicic M, Underwood R. A method for assessing residents' satisfaction with community-based services: a quality-of-life perspective. *Social Indicators Research* 2000; 49(3): 279-316.
- Alipour A, Hashemi T, Babapour J, Tousi F. Relationship between coping strategies and happiness among university students. *Iran J Psychol* 2010; 5(18): 71-86. [In Persian].
- Shoaakazemi M, Momeni Javid M, Keramati R, Ebrahimi Tazekand F. The relationship between happiness, meta-cognitive skills (self-regulation, problem-solving) and academic achievement of students in Tehran. *Life Sci J* 2013; 10(4s): 452-7.
- Frisch MB. Quality of life therapy: applying a life satisfaction approach to positive psychology and cognitive therapy. Hoboken, NJ: John Wiley and Sons; 2005.
- Montazeri A, Omidvari S, Azin A, Aeenparast A, Jahangiri K, Sadighi J, et al. Happiness among Iranians: findings from the Iranian Health Perception Survey (IHPS). *Payesh Health Monit* 2012; 11(4): 467-75. [In Persian].
- Neshat Doost HT, Mehrabi HA, Nouri N, Kalantari M, Palahang H, Soltani I. Predicting factors of happiness in Mobarekeh Steel Company Personnel. *Applied Sociology* 2009; 20(1): 105-18. [In Persian].
- Zareshahabadi A, Torkan R, Heidari M. A Survey of the relationship between job satisfaction and social happiness among high-schools teachers of Groyft City. *Journal of Applied Sociology* 2013; 23(4): 165-88. [In Persian].
- Chaiprasit K, Santidhiraku O. Happiness at Work of Employees in Small and Medium-sized Enterprises, Thailand. *Procedia - Social and Behavioral Sciences* 2011; 25(0): 189-200.
- Alipour A, Noorbala A. A preliminary evaluation of the validity and reliability of the Oxford Happiness Questionnaire in students in the Universities of Tehran. *Iran J Psychiatry Clin Psychol* 1999; 5(1-2): 55-65. [In Persian].
- Argyle M. The psychology of happiness. 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: Routledge; 2001.
- Ebrahimi A, Aarabi S, Khaluei MM. Comparing the mental health and some positive psychologic factors including happiness, hope and spirituality among students of medicine in Isfahan University of Medical Sciences, Iran, during years of Education. *J Isfahan Med Sch*

- 2014; 31(261):1885-96. [In Persian].
17. Alipour A, Arab Shibani KH. Relation of hopeness and happiness with job satisfaction among teachers. *Journal Modern Psychological Research* 2011; 6(22): 65-78. [In Persian].
  18. Ghasemi SR, Rajabi Gilan N, Reshadat S, Ahmadian M. The relationship between job satisfaction and health-related quality of life in the teachers at Gilan-e-Gharb City in 2013. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2014; 13(1): 13-26. [In Persian].
  19. Carr A. *Positive psychology: The science of happiness and human strengths*. 2<sup>nd</sup> ed. New York, NY: Routledge; 2011.
  20. Keshavarz A, Vafaeyan M. Investigate the factors influencing the amount of happiness. *Applied Psychology* 2007; 2(5): 51-62. [In Persian].
  21. Siamian H, Naeimi OB, Shahrabi A, Hasanzadeh R, Abazari MR, Khademloo M, et al. The status of happiness and its association with demographic variables among the paramedical students. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2012; 21(86): 159-66. [In Persian].
  22. Cloninger CR, Zohar AH. Personality and the perception of health and happiness. *J Affect Disord* 2011; 128(1-2): 24-32.
  23. Natvig GK, Albrektsen G, Qvarnstrom U. Associations between psychosocial factors and happiness among school adolescents. *Int J Nurs Pract* 2003; 9(3): 166-75.



## Happiness in Health Sector Personnel; Some Demographic and Occupational Related Factors

Nader Rajabi-Gilan MSc<sup>1</sup>, Seyed Ramin Ghasemi MSc<sup>1</sup>, Soheila Reshadat MD<sup>2</sup>,  
Alireza Zangeneh MSc<sup>1</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Happiness, as a human basic emotion, has an important role in individual and society health, and can be a catalyzer for society development. The aim of this study was surveying happiness in health sector personnel and some demographic and occupational related factors.

**Methods:** This cross-sectional study was done on health sector personnel of Kermanshah, Iran, during January to April 2014. From 537 distributed questionnaires (Oxford happiness questionnaire and demographic and occupational checklist), 480 were completed and collected (89% of response rate). Data were analyzed via SPSS<sub>18</sub> software using independent-t, ANOVA, regression and Pearson's correlation tests.

**Findings:** The mean age of respondents was  $35.8 \pm 8.6$  years. 30.2% of respondents were men (n = 144) and others were women. In concern with happiness levels, most of the respondents had little happiness (279 people, 58.1%). In addition, the mean score of total happiness was  $38.3 \pm 14.7$ . Physicians and midwives obtained the most (47.2) and the least mean scores of happiness (35.4), respectively. Besides, in the regression model, variables such as job loving, health satisfaction, and literacy level, had explained 21.5% of happiness variance changes ( $R = 0.469$ ,  $R^2 = 0.220$ ,  $R_{ad} = 0.215$ ).

**Conclusion:** Happiness in health sector personnel is lower than average. Necessary measures and programs for increasing happiness in the midwifery staff are recommended.

**Keywords:** Happiness, Health personnel, Occupational factors

**Citation:** Rajabi-Gilan N, Ghasemi SR, Reshadat S, Zangeneh A. **Happiness in Health Sector Personnel; Some Demographic and Occupational Related Factors.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(309): 1897-906

1- Social Development and Health Promotion Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran  
2- Associate Professor, Department of Pediatrics, Center of Excellence for Community-Oriented Medicine Education, Social Development and Health Promotion Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran  
**Corresponding Author:** Seyed Ramin Ghasemi, Email: qasemi\_sr@yahoo.com

## افزایش بیان ژن سرکوبگر متاستازی nm23 در رده‌ی سلولی ۳-PC سرطان پروستات تیمار شده با داروی ایماتینیب

سید عطاءاله سادات شانديز<sup>۱</sup>، دکتر مهدی شفیعی اردستانی<sup>۲</sup>، دکتر شیوا شهباززاده<sup>۳</sup>، دکتر دلاور شهباززاده<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** سرطان پروستات یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در کشورهای پیشرفته به شمار می‌رود. نقش ژن nm23 به عنوان یک ژن سرکوبگر متاستازی در بسیاری از سرطان‌ها مشخص شده است. اثرات داروی ایماتینیب به عنوان مهارکننده‌های تیروزین کینازی در تحقیقات و درمان تومورهای جامد نشان داده شده است. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، ارزیابی اثرات داروی ایماتینیب بر روی بقای سلولی و بیان ژن سرکوبگر متاستازی nm23 در رده‌ی سلولی سرطانی پروستات بود.

**روش‌ها:** در این مطالعه، سلول‌های رده‌ی سرطانی پروستات ۳-PC با غلظت‌های متفاوت ایماتینیب به مدت ۴۸ ساعت تیمار شدند. درصد بقای سلولی توسط روش MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] انجام گرفت و میزان دوز ۵۰ درصد کشندگی (IC<sub>50</sub>) یا Half maximal inhibitory concentration تعیین شد. مولکول RNA با استفاده از محلول RNase استخراج شد و سپس سنتز cDNA (Complementary DNA) انجام گرفت. آغازگرهای اختصاصی برای ژن‌های nm23 و Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) با استفاده از نرم‌افزار اختصاصی طراحی شد. میزان بیان ژن nm23 نسبت به ژن GAPDH (ژن مرجع) با استفاده از روش Real-time PCR (Real-time polymerase chain reaction) بررسی شد.

**یافته‌ها:** اثر مهارتی ایماتینیب بر روی بقای سلول‌های ۳-PC متاستازی نشان داده شد. همچنین، نسبت بیان ژن nm23/GAPDH در غلظت ۲۱/۳۳ μM ایماتینیب طی ۴۸ ساعت برابر  $0.02 \pm 0.062$  ( $P < 0.010$ ) محاسبه شد.

**نتیجه‌گیری:** ایماتینیب می‌تواند از طریق افزایش بیان ژن مهارکننده‌ی متاستازی nm23 باعث کاهش متاستازی در سلول‌های ۳-PC شود.

**واژگان کلیدی:** ایماتینیب، nm23، سرطان پروستات، متاستازی

**ارجاع:** سادات شانديز سید عطاءاله، شفیعی اردستانی مهدی، ایرانی شیوا، شهباززاده دلاور. افزایش بیان ژن سرکوبگر متاستازی nm23 در رده‌ی سلولی ۳-PC سرطان پروستات تیمار شده با داروی ایماتینیب. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۰۹): ۱۹۱۷-۱۹۰۷

### مقدمه

پروستات به شکل غده‌ای کوچک در زیر مثانه قرار دارد و بخش بالایی مجرای ادراری را در بر می‌گیرد. در کشورهای توسعه یافته، سرطان

پروستات دومین سرطان رایج (بعد از سرطان پوست) و دومین سرطان مرگ‌آور (بعد از سرطان ریه) در مردان است. از هر شش مرد، یک نفر به این سرطان مبتلا می‌شود (۱). با افزایش شیوع و

۱- دانشجوی دکتری، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

۲- استادیار، گروه رادیودارویی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- استادیار، گروه زیست‌شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

۴- دانشیار، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، گروه بیوتکنولوژی پزشکی، آزمایشگاه ونوم و بیومولکول‌های درمانی، انستیتو پاستور ایران، تهران، ایران

Email: shahbazzadeh@pasteur.ac.ir

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر دلاور شهباززاده

مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات و نقصان روش‌های شیمی درمانی و پرتو درمانی در شکل‌های پیشرفته‌ی این سرطان، نیاز به شیوه‌های جدیدی برای کنترل این سرطان احساس می‌شود. پیشرفت سرطان در یک دوره‌ی طولانی مدت، به ویژه سرطان پروستات که در جمعیت میانسال یا پیر دیده می‌شود، نشان دهنده‌ی این است که تغییرات ژنتیکی و اپی ژنتیکی زیادی برای رشد و پیشرفت سرطان پروستات لازم است (۲).

شیمی درمانی متداول اگر چه بر علیه آنزیم‌ها و ماکرومولکول‌های ویژه است، اما به طور کارا توانایی تشخیص بین سلول‌های طبیعی تند تقسیم شونده و توموری را ندارد. بنابراین، منجر به اثرات جانبی توکسیک می‌شود. بر خلاف آن، درمان‌های هدف‌دار شده با اهداف مولکولی، در مداخله‌ی رشد و یا پیشرفت تومور نقش دارند. در سال‌های اخیر، یافته‌های دقیقی از آسیب‌شناسی فرایند رشد و پیشرفت تومور وجود دارد. بنابراین، ساخت داروهای جدید علیه چرخه‌هایی با پیام‌رسانی کنترل نشده امکان پذیر است. در بین اهداف اصلی، تیروزین کینازها، که در چرخه‌ی ترانس‌مسی پیام سلولی نقش دارند، در بسیاری از انواع سلول‌های سرطانی بیان افزایش یافته‌ای دارند (۳) و به عنوان هدفی جذاب در درمان نوین سرطان مطرح شده‌اند. بعضی از مهار کننده‌های تیروزین کینازی نتایج امیدبخشی را در مطالعات پیش‌کلینیکی نشان داده‌اند و توانایی جلوگیری از رشد تومور و در بعضی موارد رگ‌زایی را نیز دارا هستند (۴).

این داروها به طور چشمگیری در درمان تومورهای مختلف انسانی همچون معده، پروستات،

پستان و لوسمی مؤثر بوده‌اند. یکی از مثال‌های موفقیت‌آمیز مهار کننده‌های کینازی، داروی ضد سرطانی ایماتینیب (مهار کننده‌ی انکوپروتئین Bcr/Ab1) است که از سال ۲۰۰۱ با تأیید سازمان غذا و داروی امریکا برای درمان لوسمی میلوئید مزمن (Chronic myeloid leukemia یا CML) حاصل جابه‌جایی کروموزومی ۹ و ۲۲، مورد استفاده قرار گرفت و امروزه بخشی از درمان استاندارد لوسمی میلوئیدی مزمن و تومورهای استرومایی معدی- روده‌ای به شمار می‌رود. این دارو در اروپا با نام Gleevec و در امریکا با نام Gleevec شناخته می‌شود. ایماتینیب به عنوان دارویی که در بیماران مبتلا به سرطان به راحتی تحمل می‌شود، شناخته شده است. بنابراین به عنوان داروی انتخابی به جای داروهای شیمی درمانی در حوزه‌ی سرطان انتخاب شده است (۵-۶).

علاوه بر این، ثابت شده است که ایماتینیب فعالیت ضد تکثیری در تومورهای جامد (Solid) با مهار پیام‌رسانی گیرنده‌های تیروزین کینازی از قبیل c-kit، گیرنده‌ی عامل رشد مشتق از پلاکت PDGFR  $\alpha$  و  $\beta$  (Platelet-derived growth factor receptor  $\alpha$ ,  $\beta$ ) دارد. بیان این گیرنده‌ها در بسیاری از انواع سرطان‌ها از جمله مغز، ملانوما، سرطان‌های پستان، پانکراس، پروستات و تخمدان شناسایی شده است (۷).

متاستاز سرطان، علت اصلی مرگ بیماران سرطانی است. در حالی که تومور اولیه توسط جراحی و رادیو درمانی قابل ریشه‌کن کردن است، درمان فرم‌های متاستازی به سبب پراکنده شدن در سراسر بدن مشکل است و در نهایت، منجر به مرگ بیمار می‌شود. در طی پیشرفت تومور بسیاری از ژن‌ها

## روش‌ها

کشت سلولی: رده‌ی سلولی PC-3 از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه شد (NCBI, C427). این رده‌ی سلولی، در محیط کشت RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute) حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی (FBS یا Fetal bovine serum)، ۲ g/l بی‌کربنات، ۲ mM گلوتامین، ۱۰۰ U/ml پنی‌سیلین و ۱۰۰ µg/ml استرپتومایسین در دمای ۳۷ C° در یک اتمسفر مرطوب با غلظت پنج درصد CO<sub>2</sub> کشت شد.

انکوباسیون سلول‌ها با ایماتینیب: انکوباسیون غلظت‌های مختلفی از داروی ایماتینیب (۰، ۳/۱۲۵، ۶/۲۵، ۱۲/۵، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکرومول) در محیط کشت RPMI-1640 حاوی ۱۰ درصد FBS انجام گرفت. به منظور بررسی اثر سمیت سلولی این ترکیبات، از روش سنجش MTT [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] استفاده شد. این روش بر اساس توانایی سلول‌های زنده در تبدیل نمک تترازولیوم محلول به فورمازان نامحلول است. ابتدا در پلیت ۹۶ خانه‌ای، به میزان ۱۰۰ µl از سوسپانسیون سلولی حاوی ۱۰۰۰۰ سلول محیط کشت ریخته شد. پس از ۲۴ ساعت، محیط کشت رویی برداشته شد و دارو اضافه گردید. سپس پلیت‌ها به مدت ۴۸ ساعت در شرایط ۳۷ C° در یک اتمسفر مرطوب با غلظت پنج درصد CO<sub>2</sub> انکوبه شدند. پس از پایان انکوباسیون، ۱۰ µl از محلول رنگ MTT (۵ mg/ml) از Phosphate buffered saline یا PBS) به هر چاهک اضافه شد و پس از ۴ ساعت انکوباسیون، کریستال‌های بنفش رنگ فورمازان ایجاد شد. برای حل نمودن کریستال‌های فورمازان، ۱۰۰ µl

عملکرد خود را به دست می‌آورند و یا از دست می‌دهند. این امر، منجر به فراهم آمدن زمینه‌های ایجاد متاستاز از قبیل اتصال سلولی تغییر یافته، تکثیر کنترل نشده، افزایش تحرک، هجوم و رشد مستقل می‌شود. مکانیسم سلولی و مولکولی شکل‌گیری مراحل چندگانه‌ی آبشار متاستاز به طور تقریبی پیچیده است و مکانیسم‌های مشخص در هر جایگاه به طور کامل شناخته نشده است. بیش از ۲۰ ژن از جمله ژن‌های nm23 (NME1)، KAI1، CD44، N,E، Cadherin، JNKK1/MKK4، RKIP و KiSS1 به عنوان مهار کننده‌های فرایند متاستاز شناسایی شده‌اند که بیان آن‌ها در طی متاستازی کاهش می‌یابد (۸).

محصول ژن nm23، پروتئینی با اندازه‌ی ۱۸/۵ kDa را ایجاد می‌کند که به عنوان نوکلئوزید دی‌فسفات کیناز یا هیستیدین کیناز عمل می‌کند. گزارشات حاکی از آن است که محصول پروتئینی ژن nm23 کمپلکسی را با سرکوبگر کیناز Ras1 (KSR1 یا Kinase Suppressor of Ras) تشکیل می‌دهد و سبب فسفریلاسیون این پروتئین می‌شود. بنابراین در مهار چرخه‌ی Ras/MAPK (Ras/Mitogen-activated protein kinase) نقش دارد (۹). از لحاظ کلینیکی مشخص شده است که بیان ژن nm23 در بسیاری از تومورها از جمله سرطان‌های پستان و پروستات کاهش می‌یابد (۱۰). از این رو، انجام تحقیقاتی در مورد شناسایی مسیرهای عملکردی و مکانیسم متاستازی مرتبط با آن ضروری به نظر می‌رسد. بنابراین، هدف از مطالعه‌ی حاضر بررسی اثر داروی ایماتینیب بر چسبندگی، مهاجرت و تهاجم سلول‌های PC-3 (Human prostate adenocarcinoma) از طریق تنظیم بیان ژن nm23 بوده است.

سرعت rpm ۱۲۰۰۰ در دمای °C ۴ سانتریفوژ (Eppendorf ۵۸۰۴R, Germany) شدند. قسمت آبی بالایی با حجم برابری از ایزوپروپانول مخلوط شد و پس از مدت زمان ۱۵ دقیقه در دمای °C ۴ با سرعت rpm ۱۲۰۰ سانتریفوژ شد. سپس اتانول ۷۵ درصد به رسوب RNA اضافه شد. در ادامه، سانتریفوژ به مدت ۵ دقیقه در دمای °C ۴ با سرعت rpm ۷۵۰۰ صورت گرفت تا RNA شسته شود. در مرحله‌ی آخر، RNA در آب مقطر دو بار تقطیر حل و در فریزر °C ۷۰- نگهداری شد.

ارزیابی خلوص و کیفیت RNA استخراج شده: در این مرحله، مقدار و خلوص RNA استخراج شده با استفاده از فتونانومتر (IMPLEN GmbH, Germany) تعیین شد. نسبت جذب نوری (OD یا Optical density) RNA در طول موج‌های nm ۲۶۰ به nm ۲۸۰ و nm ۲۶۰ به OD nm ۲۳۰ سنجش شد. از نمونه‌هایی که نسبت OD nm ۲۶۰/۲۸۰ میان ۱/۸ تا ۲/۲ و نسبت nm ۲۶۰/۲۳۰ میان ۱/۷ تا ۱/۹ داشتند، برای سنتز cDNA (complementary DNA) استفاده شد.

ساخت DNA مکمل (cDNA): مولکول‌های DNA مکمل با کیت Revert aid™ first strand cDNA synthesis Kit (Fermentas, USA) ساخته شدند. مخلوط واکنش شامل ۱ µg RNA، ۵ µl بافر واکنش ۵x، ۰/۵ µl آغازگر (dNTP)، ۰/۵ µl آغازگر شش نوکلئوتیدی تصادفی، ۲ µl مخلوط داکسی نوکلئوتید تری فسفات (۱۰ mM)، ۱ µl مهار کننده‌ی آنزیم RNase (۲۰ U/µl)، ۱ µl آنزیم رونوشت‌بردار معکوس و آب مقطر دو بار تقطیر (تا حجم نهایی ۲۰ µl) بود. سپس برنامه‌ی دمایی-زمانی

ایزوپروپانول به هر چاهک افزوده شد. سپس شدت رنگ توسط دستگاه ELISA reader (Oraganon Teknika, Netherlands) در طول موج nm ۵۴۰ ثبت شد. شش چاهک حاوی سلول‌های PC-۳ بدون تیمار به عنوان شاهد منفی انتخاب شدند. نتایج بر حسب درصد سلول‌های زنده‌ی تیمار شده نسبت به شاهد، از رابطه‌ی زیر محاسبه گردید:

$$100 \times (\text{میانگین جذب سلول‌های شاهد} / \text{میانگین جذب سلول‌های تیمار شده}) = \text{درصد سلول‌های زنده}$$

برای تعیین دوز ۵۰ درصد کشندگی ایماتینیب بر روی رده‌ی سلولی PC-۳، تمامی اطلاعات به دست آمده (درصد سمیت) از نمونه‌های مورد و شاهد با استفاده از نرم‌افزار Statistical package (Pharm-PCS) بررسی شد و میزان دقیق IC<sub>50</sub> (Half maximal inhibitory concentration) مربوط تعیین شد.

استخراج RNA: ابتدا  $10^6 \times 2$  سلول در فلاسک‌های ۲۵ cm<sup>2</sup> ریخته شد و بعد از ۴۸ ساعت با ایماتینیب تیمار شد و پس آن استخراج RNA انجام گردید. برای جداسازی سلول‌ها از ته فلاسک، سلول‌ها با تریسین جدا و با سرعت rpm ۱۱۰۰ سانتریفوژ و سپس دو مرتبه با PBS شستشو شدند. سپس برای لیز کردن سلول‌ها، به آن‌ها ml محلول استخراج RNX (سیناژن، ایران) سرد اضافه شد. سپس محتویات هر فالكون در میکروتیوب‌های فاقد آنزیم RNase ریخته شد. نمونه‌های همگن به مدت ۵ دقیقه در دمای اتاق انکوبه شدند. سپس، میزان ۲۰۰ µl کلروفرم به هر نمونه افزوده شد و پس از تکان دادن شدید به مدت ۱۵ ثانیه و ۵ دقیقه قرار گرفتن در دمای اتاق، به مدت ۱۵ دقیقه با

۳'-CGTTTCTCAGGCTCCCTCT-۵' برگشتی، دمای °C ۶۳/۴ بود. برای درستی توالی آغازگرها و اطمینان از عدم اتصال آن‌ها به توالی‌های غیر اختصاصی در بخش‌های دیگر ژنوم، BLAST (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast>) شدند.

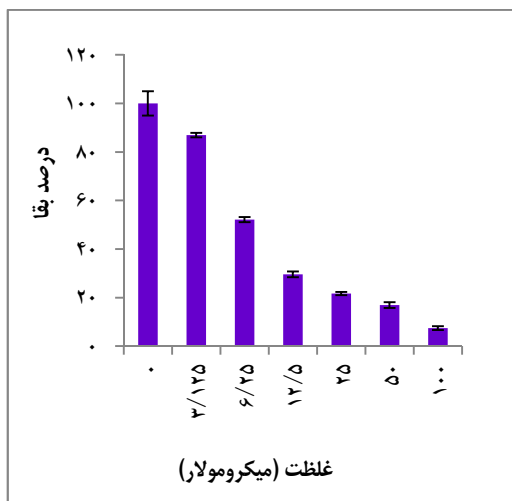
Real-time PCR: در این مطالعه، برنامه‌ی زمانی - دمایی دستگاه Real-time PCR در سه مرحله انجام شد. مرحله‌ی اول که منجر به واسرشته شدن مولکول‌های cDNA و فعال شدن آنزیم پلیمرز می‌شود، به صورت °C ۹۵ به مدت ۱۵ دقیقه، مرحله‌ی دوم °C ۹۵ به مدت ۱۵ ثانیه و °C ۶۰ به مدت ۱ دقیقه برای ۴۰ چرخه‌ی متوالی و مرحله‌ی نهایی برای ترسیم منحنی ذوب (Melting curve) به صورت °C ۹۵ به مدت ۱۵ ثانیه، °C ۶۰ به مدت ۳۰ ثانیه و °C ۹۵ به مدت ۱۵ ثانیه انجام شد. واکنش‌های Real-time PCR در حجم نهایی ۲۵ μl به صورت تکرار سه‌تایی در پلیت‌های ۹۶ خانه انجام شد. ترکیبات هر واکنش شامل ۱۲/۵ μl مخلوط اصلی واکنش PCR حاوی سایبرگرین (SYBER-Green PCR master mix) (Applied Biosystems, Warrington, UK) ۱ μl (۴۰۰ nM) از آغازگرهای جلویی و برگشتی اختصاصی هر ژن، ۵ μl cDNA (۱۰۰ ng) و مابقی آب مقطر اضافه شد تا به حجم نهایی ۲۵ μl رسید. سپس برای هر واکنش PCR یک منحنی تکثیر (Amplification curve) رسم شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها بر اساس مقایسه‌ی چرخه‌ی آستانه انجام شد. در این مطالعه، اختلاف چرخه‌ی آستانه‌ی به دست آمده از نمونه‌های مورد آزمایش (سلول‌های تیمار شده با ایماتینیب) و نمونه‌های شاهد (سلول‌های

به صورت °C ۲۵ به مدت ۵ دقیقه (برای اتصال آغازگر)، °C ۴۲ به مدت ۶۰ دقیقه (ساخت cDNA)، °C ۷۰ به مدت ۵ دقیقه (غیر فعال شدن رونوشت‌بردار معکوس) و °C ۴ به مدت ۵ دقیقه انجام شد. واکنش PCR (Polymerase chain reaction) با استفاده از دستگاه Real-time PCR مدل ۷۳۰۰ ABI (Applied Biosystems, Foster City, CA, USA) انجام گرفت.

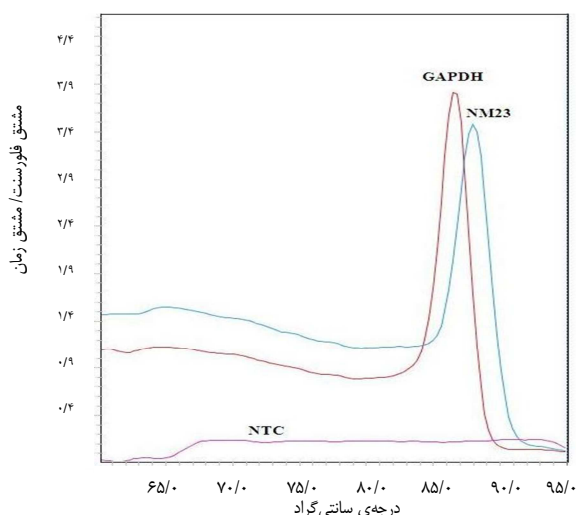
الکتروفورز با ژل آگارز: ابتدا ژل آگارز ۱/۵ درصد (۱/۵ g) پودر آگارز در ۱۰۰ ml بافر ۰/۵x TBE (Tris-Borate-EDTA) مخلوط با رنگ اتیدیوم بروماید آماده شد. سپس محصولات تکثیر شده‌ی ژن هدف و مرجع، طی Real-time PCR، روی ژل آگارز بارگذاری و الکتروفورز شد. این مرحله برای تأیید تکثیر قطعات اختصاصی هر ژن و عدم حضور محصولات غیر اختصاصی و جفت شدن آغازگرها انجام شد.

طراحی آغازگرها: در این مطالعه ژن nm۲۳ واقع بر روی کروموزوم ۱۷ (۱۷q۲۱/۳) به عنوان ژن مورد مطالعه و ژن GAPDH واقع بر کروموزوم ۱۲ (۱۲p۱۳) به عنوان ژن مرجع انتخاب شد. سپس توالی ژن‌ها از سایت <http://www.ncbi.nlm.nih.gov> گرفته شد. با نرم‌افزار Gene runner برای ژن‌های مورد مطالعه، آغازگرهای اختصاصی طراحی شد.

توالی آغازگرهای جلویی و برگشتی ژن هدف nm۲۳ به صورت ۳'-ATGGCCAACTGTGAGCGTACC-۵' جلویی، دم‌سای °C ۶۹ و ۳'-CATGTATTTCCAGGCCGCGC-۵' برگشتی، دمای °C ۶۴/۲، برای ژن مرجع GAPDH به صورت ۳'-CGTCTGCCCTATCAACTTTTCG-۵' جلویی، دم‌سای °C ۶۶/۹ و



شکل ۱. درصد بقای سلول‌های PC-3 در برابر غلظت‌های مختلف ایماتینیب در مدت زمان ۴۸ ساعت، نتایج به صورت درصد بقا در مقایسه با نمونه‌های شاهد و به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار گزارش شده است.



شکل ۲. منحنی ذوب ژن‌های GAPDH و nm23

(Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase) که

محور عمودی نشان دهنده‌ی مشتق فلورسنت به مشتق زمان و محور افقی نشان دهنده‌ی درجه‌ی سانتی‌گراد است. الگوی منحنی ذوب ژن GAPDH  $86/81^{\circ}\text{C}$  و منحنی ذوب ژن nm23 در دمای  $87/94^{\circ}\text{C}$  نشان داده شده است. NTC (Non template control). نمونه‌ی شاهد بدون الگو می‌باشد. در این واکنش، علامت فلورسنت به صورت خطی است که بیانگر عدم جفت شدن آغازگرها و فقدان باند غیر اختصاصی است.

تیمار نشده با ایماتینیب) محاسبه و با استفاده از فرمول  $\Delta\Delta\text{Ct}$ ، نسبت ژن هدف به ژن مرجع از طریق  $2^{-\Delta\Delta\text{Ct}}$  محاسبه شد.

نتایج به دست آمده در این مطالعه، بر اساس حداقل سه تکرار استوار است که با گرفتن میانگین و محاسبه‌ی انحراف معیار میزان تغییرات محاسبه شد. از آزمون مقایسه‌ای t استفاده و  $P < 0/050$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

#### تیمار سلول‌های PC-3 با ایماتینیب و محاسبه‌ی $\text{IC}_{50}$

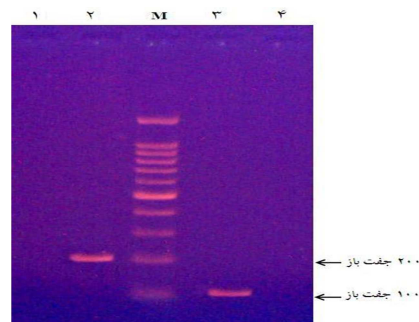
تیمار سلول‌های PC-3 با غلظت‌های مختلف ایماتینیب  $0, 3/125, 6/25, 12/5, 25, 50$  و  $100 \mu\text{M}$  در مدت ۴۸ ساعت به ترتیب سبب کاهش بقای سلول‌ها به مقادیر  $0/86 \pm 86/90$  ( $P < 0/050$ )،  $1/04 \pm 29/69$  ( $P < 0/010$ )،  $0/65 \pm 21/70$  ( $P < 0/001$ )،  $1/18 \pm 7/43$  و  $1/18 \pm 16/84$  ( $P < 0/001$ ) می‌شود. این نتایج در شکل ۱ نشان داده شده است. پس از تیمار سلول سرطانی PC-3 با غلظت‌های متفاوت با استفاده از نرم‌افزار Pharm، میزان  $\text{IC}_{50}$  برای ایماتینیب  $21/33 \mu\text{M}$  محاسبه شد.

#### تجزیه و تحلیل منحنی ذوب و ژل الکتروفورز

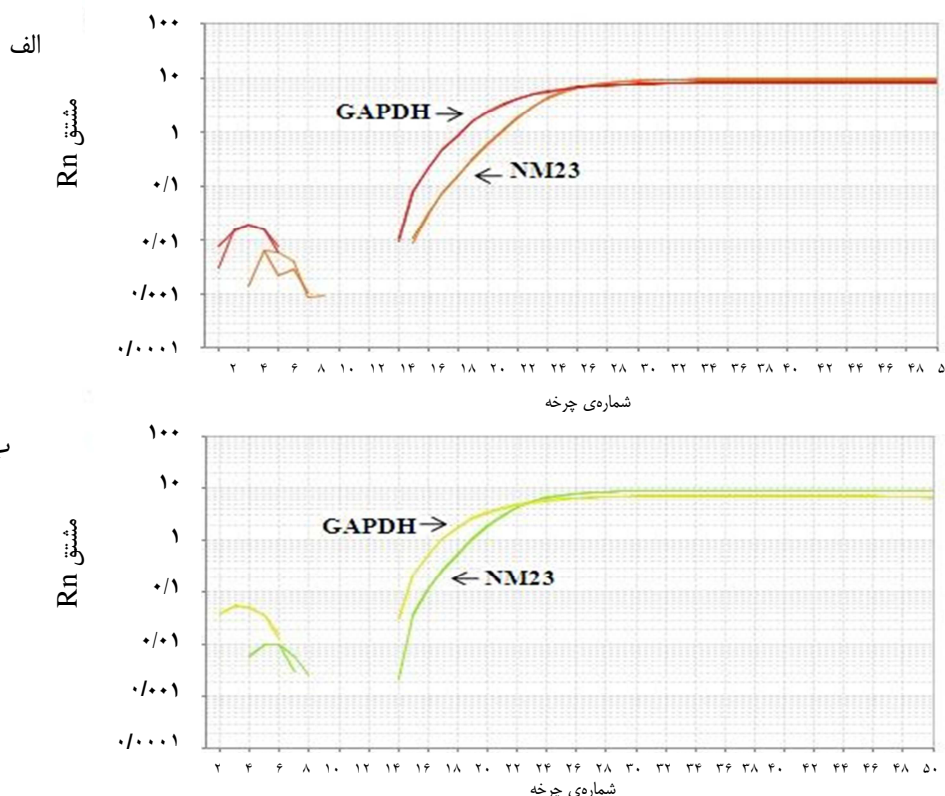
تکثیر اختصاصی قطعات ژنی مورد نظر، عدم جفت شدن آغازگرها و عدم تکثیر قطعات غیر اختصاصی برای هر ژن با استفاده از منحنی ذوب تعیین شد (شکل ۲). همچنین محصولات PCR هر ژن الکتروفورز شد. نتایج حاصل، تکثیر اختصاصی قطعات مورد نظر را تأیید نمود (شکل ۳).

## نتایج Real-time PCR و منحنی تکثیری

در نمونه‌ی شاهد چرخه‌ی آستانه‌ی ژن‌های GAPDH و nm23 به ترتیب برابر با ۱۸/۶ و ۲۱/۰۲ بود. در نمونه‌ی تیمار شده با غلظت ۲۱/۳۳  $\mu\text{g/ml}$  ایماتینیب چرخه‌ی آستانه‌ی ژن‌های GAPDH و nm23 برابر با ۱۷/۳۴ و ۱۹/۰۱ به دست آمد (شکل ۴). اختلاف چرخه‌ی آستانه‌ی ژن مرجع و ژن nm23 در نمونه‌ی شاهد با نمونه‌ی تیمار شده با ایماتینیب  $0.684 \pm 0.014$  ( $\Delta\Delta\text{Ct}$ ) محاسبه شد. نسبت بیان ژن nm23/GAPDH در غلظت  $21.33 \mu\text{M}$  ایماتینیب برابر  $1.62 \pm 0.02$  ( $P < 0.010$ ) محاسبه شد.



شکل ۳. الکتروفورز محصولات تکثیری ژن‌های nm23 و GAPDH روی ژل آگارز ۱/۵ درصد. چاهک‌های ۱ و ۴ به ترتیب واکنش‌های بدون الگوی ژن‌های nm23 و GAPDH را نشان می‌دهند. چاهک ۲ محصول تکثیری ژن nm23 را نشان می‌دهد. طول قطعه‌ی تکثیری ۲۰۴ جفت باز است. چاهک ۳ محصول تکثیری ژن GAPDH را نشان می‌دهد. طول قطعه‌ی تکثیری، ۱۰۲ جفت باز است. چاهک M نشانگرهای اندازه (Size markers) با اندازه‌ی ۱۰۰ جفت باز را نشان می‌دهد.



شکل ۴. منحنی‌های تکثیر ژن‌های GAPDH (Glyceraldehyde-۳-phosphate dehydrogenase) و nm23 (الف) در نمونه‌ی شاهد، چرخه‌ی آستانه‌ی ژن‌های GAPDH و nm23 به ترتیب برابر با ۱۸/۶ و ۲۱/۰۲ است. (ب) در نمونه‌ی تیمار شده با داروی ایماتینیب چرخه‌ی آستانه‌ی ژن‌های GAPDH و nm23 برابر با ۱۷/۳۴ و ۱۹/۰۱ است.



## بحث

تنوع و گستردگی شیوع سرطان در طول سال‌های گذشته موجب تکامل روش‌های درمانی متنوعی شده است که بسته به نوع، موقعیت، میزان پیشرفت، وسعت بیماری و وضعیت بیمار ترکیبی از روش‌های مختلف جهت مبارزه با سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرد. متاستازی یک فرایند پیچیده‌ی ژنتیکی است که ژن‌های زیادی در آن درگیر هستند. در میان همه‌ی تغییرات ژنتیکی، غیر فعال شدن ژن‌های مهار کننده‌ی متاستازی یکی از مهم‌ترین عوامل است که در شکل‌گیری فرم متاستازی نقش دارد. در سال‌های اخیر، ژن‌های سرکوبگر متاستازی متعددی شناسایی شده‌اند که در کنترل سرطان‌ها نقش دارند. ژن  $nm23$  و محصول پروتئینی آن که فعالیت نوکلئوتید دی‌فسفات کینازی دارد از این دسته ژن‌ها است که انواع مختلفی از  $H1$  تا  $H8$  برای آن شناسایی شده‌اند، اما تنها  $H1-nm23$  و  $H2$  در انسان دارای عملکرد شناخته شده هستند (۱۱-۱۲).

در بسیاری از کارسینوم‌های انسانی از جمله کارسینوم پستان (۱۳)، ملانوم (۱۴)، هپاتوسلولار کارسینوم (۱۵) و تخمدان (۱۶)، ارتباط بین کاهش بیان  $nm23$  با افزایش پتانسیل متاستاز نشان داده شده است. در برخی از بدخیمی‌ها از جمله نئوپلاسم‌های هماتولوژیک (۱۷) و کارسینوم پروستات (۱۸) بروز بالای  $nm23$  با پیش‌آگهی بدی همراه است. از زمان کشف داروی ایماتینیب به عنوان اولین مهار کننده‌ی کینازی و استفاده‌ی بالینی آن، تحقیقات زیادی در زمینه‌ی شناسایی مکانیسم عملکرد آن روی سلول‌های سرطانی مختلف در حال انجام است. پژوهش‌های مختلفی، اثر داروی ایماتینیب را بر روی اهداف

مولکولی درون سلولی رده‌های سرطان لوسمی میلوئیدی مزمن (CML یا Chronic myelogenous) نشان داده‌اند (۱۹).

همچنین، اثرات مهارتی و سلول‌کشی این دارو به صورت *In vitro* و هم *In vivo* در بسیاری از سرطان‌ها مورد بررسی و اثبات قرار گرفته شده است. برای مثال در تحقیقی اثر مهارتی ایماتینیب بر روی رده‌ی سلولی سرطانی پستان MCFV (Michigan cancer foundation-۷) نشان داده شد. نتایج این تحقیق نشان داد که ایماتینیب منجر به مهار رشد سلولی، افزایش آپوپتوز و کاهش مهاجرت این رده‌ی سلولی می‌شود (۲۰). Popow-Wozniak و همکاران اثر مهارتی داروی ایماتینیب بر روی سلول‌های آدنوکارسینومای کلون را بررسی کردند و نشان دادند که این دارو بر روی پلیمریزاسیون اکتین، سازمان‌یابی اسکلت سلولی اکتین، القای آپوپتوز و مهار مهاجرت این سلول‌ها مؤثر است (۲۱).

تحقیق دیگری توسط Weigel و همکاران برای تعیین کارایی ایماتینیب در رادیو درمانی رده‌های سلولی سرطان پستان MCFV و  $MDA\ MB231$  انجام گرفت. آن‌ها نشان دادند که ترکیب ایماتینیب و رادیو درمانی اثرات مؤثری را در مهار تکثیر سلولی، مهاجرت و افزایش آپوپتوز در مقایسه با رادیو درمانی تنها دارد (۲۲). همچنین مهار رشد توموری ایماتینیب نیز روی رده‌ی سلولی سرطان تخمدان، سلول‌های سرطانی تیروئید و سلول‌های لایدیگ در شرایط *In vitro* و *In vivo* نیز نشان داده شده است (۲۳-۲۵).

تحقیقات صورت گرفته بر روی بیان ژن‌های مرتبط با مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده مانند BAX،

شد و باید در مطالعات آینده، بیان آن در سطح پروتئین مورد ارزیابی قرار گیرد. افزایش بیان ژن nm23 در رده‌ی سرطانی PC-3 در مدت 48 ساعت می‌تواند افقی تازه در درمان سرطان پروستات از طریق مهار متاستازی باشد. بدیهی است که شناسایی اهمیت الگوی بیان این ژن در پاسخ به فعالیت متاستازی داروهای ضد سرطانی حایز اهمیت است. بنابراین بررسی‌های بیشتری لازم است تا بتوان اثبات کرد که «آیا پروفایل بیانی mRNA این ژن می‌تواند مدرکی برای نقش آن در پیش‌گویی دقیق‌تر و اختصاصی پاسخ سرطان به درمان باشد؟».

### تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دوره‌ی دکترای تخصصی به شماره‌ی ۱۵۷۰۳۲ مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران است.

BAD و BCL2 (۲) و همچنین PDGF $\alpha\beta$  در سلول‌های سرطانی تیمار شده با ایماتینیب نشان داده‌اند که بیان این ژن‌ها به صورت گوناگون در اثر تیمار با ایماتینیب تغییر می‌کنند (۲۶-۲۷). در این مطالعه از سلول‌های PC-3 استفاده شد؛ چرا که این رده‌ی سلولی از سرطان‌های پروستات، رفتار تهاجمی بیشتری در مقایسه با سلول‌های DU145 و LNCaP، دو رده‌ی دیگر سلول‌های سرطان پروستات، را دارا می‌باشد. تاکنون مطالعه‌ای در مورد افزایش بیان ژن nm23 به طور کمی در رده‌ی سلولی PC-3 با تیمار داروی ایماتینیب صورت نگرفته است. در مطالعه‌ی حاضر روی سلول‌های PC-3 مشاهده شد که آثار سمیت ایماتینیب با افزایش غلظت، افزایش می‌یابد. همچنین در مطالعه‌ی حاضر، تغییر بیان پروتئین ژن سرکوبگر متاستازی nm23 در سطح mRNA بررسی

### References

1. Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. *CA Cancer J Clin* 2014; 64(1): 9-29.
2. Noori Dalooi MR, brahimzadeh Vesal E. Molecular genetic, diagnosis, prevention and gene therapy in prostatic cancer: review article. *Tehran Univ Med J* 2009; 67(1): 1-14. [In Persian].
3. Nazir S, Hussain T, Ayub A, Rashid U, MacRobert AJ. Nanomaterials in combating cancer: therapeutic applications and developments. *Nanomedicine* 2014; 10(1): 19-34.
4. Gur S, Sikka SC, Abdel-Mageed AB, Abd Elmageed ZY, Rezk B, Pankey E, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) induces human corpus cavernosum relaxation by inhibiting receptor tyrosine kinases (RTKs): identification of new RTK targets. *Urology* 2013; 82(3): 745-6.
5. Tornillo L. Biology of gastrointestinal stromal tumour and mechanisms of imatinib resistance. *Diagnostic Histopathology* 2013; 19(6): 203-10.
6. Pytel D, Sliwinski T, Poplawski T, Ferriola D, Majsterek I. Tyrosine kinase blockers: new hope for successful cancer therapy. *Anticancer Agents Med Chem* 2009; 9(1): 66-76.
7. Weigel MT, Meinhold-Heerlein I, Bauerschlag DO, Schem C, Bauer M, Jonat W, et al. Combination of imatinib and vinorelbine enhances cell growth inhibition in breast cancer cells via PDGFR beta signalling. *Cancer Lett* 2009; 273(1): 70-9.
8. Iizumi M, Liu W, Pai SK, Furuta E, Watabe K. Drug development against metastasis-related genes and their pathways: a rationale for cancer therapy. *Biochim Biophys Acta* 2008; 1786(2): 87-104.
9. Prabhu VV, Siddikuzzaman, Grace VM, Guruvayoorappan C. Targeting tumor metastasis by regulating Nm23 gene expression. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(8): 3539-48.
10. Haeno H, Michor F. The evolution of tumor metastases during clonal expansion. *J Theor Biol* 2010; 263(1): 30-44.
11. Fournier HN, Albiges-Rizo C, Block MR. New insights into Nm23 control of cell adhesion and

- migration. *J Bioenerg Biomembr* 2003; 35(1): 81-7.
12. Royds JA, Silcocks PB, Rees RC, Stephenson TJ. Nm23 protein expression in thyroid neoplasms. *Pathologica* 1994; 86(3): 240-3.
  13. Bevilacqua G, Sobel ME, Liotta LA, Steeg PS. Association of low nm23 RNA levels in human primary infiltrating ductal breast carcinomas with lymph node involvement and other histopathological indicators of high metastatic potential. *Cancer Res* 1989; 49(18): 5185-90.
  14. Caligo MA, Grammatico P, Cipollini G, Varesco L, Del PG, Bevilacqua G. A low NM23.H1 gene expression identifying high malignancy human melanomas. *Melanoma Res* 1994; 4(3): 179-84.
  15. Boix L, Bruix J, Campo E, Sole M, Castells A, Fuster J, et al. nm23-H1 expression and disease recurrence after surgical resection of small hepatocellular carcinoma. *Gastroenterology* 1994; 107(2): 486-91.
  16. Kapitanovic S, Spaventi R, Vujsic S, Petrovic Z, Kurjak A, Pavelic ZP, et al. nm23-H1 gene expression in ovarian tumors--a potential tumor marker. *Anticancer Res* 1995; 15(2): 587-90.
  17. Wakimoto N, Yokoyama A, Okabe-Kado J, Nagata N, Motoyoshi K, Honma Y. Combined analysis of differentiation inhibitory factor nm23-H1 and nm23-H2 as prognostic factors in acute myeloid leukaemia. *Br J Cancer* 1998; 77(12): 2298-303.
  18. Igawa M, Urakami S, Shiina H, Ishibe T, Usui T, Chodak GW. Association of nm23 protein levels in human prostates with proliferating cell nuclear antigen expression at autopsy. *Eur Urol* 1996; 30(3): 383-7.
  19. Roskoski R, Jr. The ErbB/HER family of protein-tyrosine kinases and cancer. *Pharmacol Res* 2014; 79: 34-74.
  20. Rocha A, Azevedo I, Soares R. Progesterone sensitizes breast cancer MCF7 cells to imatinib inhibitory effects. *J Cell Biochem* 2008; 103(2): 607-14.
  21. Popow-Wozniak A, Wozniakowska A, Kaczmarek L, Malicka-Blaszkiwicz M, Nowak D. Apoptotic effect of imatinib on human colon adenocarcinoma cells: influence on actin cytoskeleton organization and cell migration. *Eur J Pharmacol* 2011; 667(1-3): 66-73.
  22. Weigel MT, Dahmke L, Schem C, Bauerschlag DO, Weber K, Niehoff P, et al. In vitro effects of imatinib mesylate on radiosensitivity and chemosensitivity of breast cancer cells. *BMC Cancer* 2010; 10: 412.
  23. Basciani S, Brama M, Mariani S, De LG, Arizzi M, Vesci L, et al. Imatinib mesylate inhibits Leydig cell tumor growth: evidence for in vitro and in vivo activity. *Cancer Res* 2005; 65(5): 1897-903.
  24. Reynoso D, Nolden LK, Yang D, Dumont SN, Conley AP, Dumont AG, et al. Synergistic induction of apoptosis by the Bcl-2 inhibitor ABT-737 and imatinib mesylate in gastrointestinal stromal tumor cells. *Mol Oncol* 2011; 5(1): 93-104.
  25. Abouantoun TJ, MacDonald TJ. Imatinib blocks migration and invasion of medulloblastoma cells by concurrently inhibiting activation of platelet-derived growth factor receptor and transactivation of epidermal growth factor receptor. *Mol Cancer Ther* 2009; 8(5): 1137-47.
  26. Biswas SK, Zhao Y, Sandirasegarane L. Imatinib induces apoptosis by inhibiting. *Mol Vis* 2009; 15: 1599-610.
  27. Patel BB, He YA, Li XM, Frolov A, Vanderveer L, Slater C, et al. Molecular mechanisms of action of imatinib mesylate in human ovarian cancer: a proteomic analysis. *Cancer Genomics Proteomics* 2008; 5(3-4): 137-49.

## Upregulation of Nm23, a Metastasis Suppressor Gene, in Human Prostate Adenocarcinoma (PC-3) Cell Line Treated with Imatinib

Seyed Ataollah Sadat-Shandiz MSc<sup>1</sup>, Mehdi Shafiee-Ardestani PhD<sup>2</sup>, Shiva Irani PhD<sup>3</sup>,  
Delavar Shahbazzadeh PhD<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Prostate cancer is one of the most common cancers diagnosed in developed countries. Many studies have confirmed that the nm23 gene suppresses metastasis in different types of cancers. The effects of, imatinib as the first member of tyrosine kinases inhibitors, were showed in research and treatment of solid tumors. The aim of the current study was to investigate the effect of imatinib on cell viability and suppressor metastasis nm23 gene expression in prostate cancer cell line.

**Methods:** In this study, prostate cancer (PC-3) human cell line was treated with various concentrations of imatinib for 48 hours. Cell viability was assessed using MTT assay [3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide] and the half maximal inhibitory concentration (IC<sub>50</sub>) value was determined. We extracted RNA molecules via using RNX solution, after which cDNA was synthesized. The precise primers for the nm23 and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase (GAPDH) genes were designed via specific software. Then, the quantity of nm23 compared to GAPDH gene (reference gene) was analyzed using real-time polymerase chain reaction (PCR) method.

**Findings:** Imatinib exerted an inhibitory effect on the viability of metastatic PC-3 cells. The calculated nm23/GAPDH gene expression ratio was  $1.62 \pm 0.02$  ( $P < 0.01$ ) in 21/33  $\mu$ M concentration of imatinib at 48 hours.

**Conclusion:** The results of this study showed that imatinib can inhibit metastasis via upregulating nm23 gene expression in prostate cancer adenocarcinoma PC-3 cell line.

**Keywords:** Imatinib, nm23, Prostate cancer, Metastasis

**Citation:** Sadat-Shandiz SA, Shafiee-Ardestani M, Irani Sh, Shahbazzadeh D. **Upregulation of Nm23, a Metastasis Suppressor Gene, in Human Prostate Adenocarcinoma (PC-3) Cell Line Treated with Imatinib.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(309): 1907-17

1- PhD Student, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Department of Radiopharmacy, School of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Department of Biology, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

4- Associate Professor, Biotechnology Research Center, Pasteur Institute of Iran AND Medical Biotechnology Group, Venom and Toxin Lab, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Delavar Shahbazzadeh PhD, Email: shahbazzadeh@pasteur.ac.ir

## بررسی توزیع دوز در اسکنر CT با استفاده از فانتوم‌های Polymethyl methacrylate (PMMA) استوانه‌ای

نفیسه برنجکوب<sup>۱</sup>، دکتر محمدباقر توکلی<sup>۲</sup>، دکتر کیوان جباری<sup>۳</sup>، شهرام منادی<sup>۴</sup>، حمیدرضا رهنما فلاورجانی<sup>۵</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** هدف از این تحقیق، بررسی تأثیر اندازه‌ی بیمار بر مقدار و توزیع دوز CT (Computed tomography) بر اساس فانتوم‌های استوانه‌ای استاندارد پلی‌متیل متاکریلیک (PMMA یا Polymethyl methacrylate) بود.

**روش‌ها:** در این تحقیق، یک روش فیلم دوزیمتری دو بعدی با استفاده از فیلم‌های رادیوگرافی ارایه شد و با به کارگیری فانتوم‌هایی با قطرهای ۱۰، ۱۶، ۲۴ و ۳۲ سانتی‌متر، تأثیر اندازه‌ی بیمار بر توزیع دوز و میزان دوز دریافتی مورد بررسی قرار گرفت. برای ساخت فانتوم‌های استوانه‌ای، از ورقه‌های پرسپکس استفاده شد. با انجام کالیبراسیون مناسب توزیع دوز دو بعدی به وسیله‌ی فیلم دوزیمتری در این فانتوم‌ها، در طی یک دور چرخش گانتری اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** توزیع دوز در فانتوم‌های استوانه‌ای به خصوص در نواحی نزدیک‌تر به سطح متقارن نبود. افزایش عرض پرتو، مقدار دوز دریافتی در مقطع فانتوم را افزایش داد. با افزایش قطر فانتوم، دوز دریافتی در ناحیه‌ی مرکزی فانتوم نسبت به سطح آن به میزان بیشتری کاهش یافت؛ به گونه‌ای که در فانتوم استوانه‌ای به قطر ۱۶ سانتی‌متر، دوز دریافتی در ناحیه‌ی مرکزی فانتوم به ۶۵ درصد دوز دریافت شده بر روی سطح آن کاهش یافت. در حالی که این کاهش، برای فانتوم استوانه‌ای به قطر ۲۴ سانتی‌متر، ۴۵ درصد و برای فانتوم استوانه‌ای به قطر ۳۲ سانتی‌متر، ۳۵ درصد بود.

**نتیجه‌گیری:** توزیع دوز در مقطع بدن کودکان بیمار یکنواخت‌تر است و بسیار متأثر از تضعیف ناشی از تخت و حرکت اضافه تیوپ است که منجر به عدم تقارن توزیع دوز می‌شود. دوز دریافتی کودکان بیمار نسبت به بزرگ‌سالان با mAs یکسان بیشتر است.

**واژگان کلیدی:** Computed tomography، دوزیمتری، دوز ارگان، فیلم دوزیمتری

**ارجاع:** برنجکوب نفیسه، توکلی محمدباقر، جباری کیوان، منادی شهرام، رهنما فلاورجانی حمیدرضا. **بررسی توزیع دوز در اسکنر CT با استفاده از**

**فانتوم‌های Polymethyl methacrylate (PMMA) استوانه‌ای.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۰۹): ۱۸۳۲-۱۹۱۸

(American Association of Physicists in Medicine)

AAPM بیان شده است که سالانه در ایالات متحده‌ی

امریکا حدود ۸۰ میلیون آزمایش CT صورت می‌گیرد

که در حدود ۷ میلیون از آن‌ها مربوط به کودکان

### مقدمه

استفاده از CT اسکن (Computed tomography scan)

در بیماران به عنوان یک روش تشخیصی در سال‌های

اخیر رو به افزایش است. در گزارش شماره‌ی ۲۰۴

۱- کارشناس ارشد، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استاد، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه فیزیک و مهندسی پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- کارشناس ارشد، بخش رادیوتراپی، بیمارستان سیدالشهدا (ع)، اصفهان، ایران

۵- کارشناس ارشد، گروه فیزیک، دانشکده‌ی فیزیک، دانشگاه صنعتی اصفهان، اصفهان، ایران

شده به عنوان دوز بیمار-بدون تشخیص فرق بین این دو- می‌تواند به کم تخمین زدن سطوح دوز بیمار به میزان ۲ یا ۳ برابر منجر شود (۱).

خطر مربوط به قرار گرفتن در معرض تابش یونیزان به خصوصیات فرد در معرض تابش بستگی دارد. اندازه و ساختمان بدنی فرد روی توزیع دوز جذبی در ارگان‌ها تأثیر می‌گذارد. برای تخمین دوز تابشی یک بیمار خاص، روش‌های محاسبه‌ی دوز برای هر بیمار (Patient-specific)، می‌بایست استفاده شود (۹). هدف از این تحقیق، معرفی یک روش دوزیمتری CT بر اساس فانتوم‌های استوانه‌ای PMMA، به منظور نمایشی روشن از تأثیر اندازه‌ی بیمار بر مقدار و توزیع دوز و فراهم کردن یک الگو از منحنی‌های هم‌دوز بر حسب قطر فانتوم‌های استوانه‌ای PMMA بود. بررسی توزیع دوز در CT می‌تواند یک ابزار قوی‌تر برای تعیین خطر تابش در حجم ارگان فراهم کند.

### روش‌ها

در این تحقیق، یک روش فیلم دوزیمتری دو بعدی با استفاده از فیلم‌های رادیوگرافی ارایه شد و با به کارگیری فانتوم‌هایی به قطرهای ۱۰، ۱۶، ۲۴ و ۳۲ سانتی‌متر، تأثیر اندازه‌ی بیمار بر توزیع دوز و میزان دوز دریافتی مورد بررسی قرار گرفت. این فانتوم‌ها از جنس PMMA ساخته شدند.

### الف) ساخت فانتوم‌های استوانه‌ای PMMA

برای ساخت فانتوم‌های استوانه‌ای به قطرهای ۱۰، ۱۶، ۲۴ و ۳۲ و طول ۱۶ سانتی‌متر، پایه به منظور قرارگیری فانتوم‌ها بر روی آن و صفحات نگهدارنده در دو طرف فانتوم‌ها، از ورقه‌های پرسپکس به

است (۱). بنابراین، توجه جدی به خطرات ناشی از تابش در این آزمایش‌ها به ویژه برای کودکان ضروری است (۲-۴). این خطرات برای کودکان بیمار به دلیل حساسیت بیشتر کودکان، از اهمیت بیشتری برخوردار است (۵).

از سال ۱۹۸۰ یک تکنیک استاندارد صنعتی برای تعیین خروجی (Output) اسکنر به نام شاخص دوز CT (یا Computed tomography dose index) به وجود آمد (۶-۷). در حال حاضر، محاسبات CTDI حجمی ( $CTDI_{vol}$ ) و حاصل ضرب طول در دوز (DLP یا Dose length product) روی میزهای فرمان CT (CT consoles)، به منظور ارزیابی پارامترهای اسکن مؤثر بر دوز داده شده، نمایش داده می‌شود و می‌تواند به عنوان گزارش دوز با آزمایش CT ثبت شود (۸). اگر چه CTDI به عنوان یک توصیفگر دوز قابل قبول است، اما دوز ارگان را اندازه‌گیری نمی‌کند. CTDI فقط برای ۲ قطر فانتوم‌های پلی‌متیل متاکریلیک (PMMA یا Polymethyl methacrylate) که معرف سر و بدن هستند، تعریف شده است. هر دو  $CTDI_{vol}$  و DLP به تغییرات در پارامترهای اسکن مثل ولتاژ تیوپ، جریان تیوپ، زمان چرخش گاتری، Pitch و فیلتراسیون پرتو حساس هستند، اما به اندازه‌ی بیمار بستگی ندارند. در حالی که دوز دریافتی بیمار از یک CT اسکنر به هر دو اندازه‌ی بیمار و خروجی تابش اسکنر بستگی دارد.  $CTDI_{vol}$  اطلاعاتی در مورد فقط خروجی اسکنر فراهم می‌کند و متأثر از اندازه‌ی بیمار نیست، بنابراین دوز بیمار را تخمین نمی‌زند. به همین دلیل، اگر از فانتوم PMMA به قطر ۳۲ سانتی‌متر به عنوان مرجع استفاده شود، برای بیماران کودک کوچک‌تر، تفسیر  $CTDI_{vol}$  (یا DLP) نمایش داده

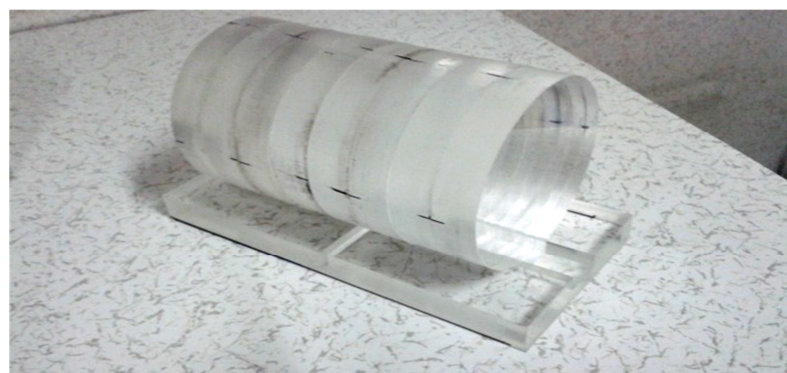
ضخامت ۲ سانتی‌متر ساخته شد. به منظور نگهداری دیسک‌ها در کنار هم به طوری که هیچ‌گونه حباب هوا در بین دیسک‌ها، یا بین فیلم و دیسک‌ها در زمان دوزیمتری باقی نماند، صفحات نگهدارنده در دو سوی فانتوم‌ها ساخته شد. این صفحات به وسیله پیچ و مهره‌هایی از جنس پرسپکس دیسک‌ها را به طور کامل محکم در کنار هم نگه می‌داشتند. برای فانتوم‌هایی به قطرهای ۱۰ و ۱۶ سانتی‌متر، دو صفحه‌ی نگهدارنده به طول ۲۸ و عرض ۸ سانتی‌متر ساخته شد. برای فانتوم به قطر ۲۴ سانتی‌متر، دو صفحه‌ی نگهدارنده به طول ۳۳ و عرض ۸ سانتی‌متر و برای فانتوم به قطر ۳۲ و ۴۳ سانتی‌متر نیز دو صفحه‌ی نگهدارنده به طول ۴۳ و عرض ۸ سانتی‌متر ساخته شد.

ضخامت ۲ سانتی‌متر استفاده شد. این ورقه‌ها از شرکت RAY CHUNG در تایوان خریداری شد. برای ساخت هر فانتوم، هشت دیسک به وسیله برای CNC (Computed numerical control) برش زده شد. به منظور قرارگیری دیسک‌ها بر روی پایه برای ثابت ماندن، هر کدام در یک سمت خود دارای یک زبانه‌ی مکعب مستطیلی بودند. به منظور هم‌خط‌سازی دیسک‌ها با محورهای نوری دستگاه CT، در سه جهت بالا، راست و چپ آن‌ها شیارهای رنگی ایجاد شد (شکل ۱).

برای قرارگیری و ثابت ماندن دیسک‌ها در کنار هم، پایه‌ای به عرض ۱۰ و طول ۲۰ سانتی‌متر که دارای شیار در وسط بود، از ورقه‌های پرسپکس به



شکل ۱. فانتوم‌های استوانه‌ای به قطرهای ۱۰، ۱۶، ۲۴ و ۳۲ و طول ۱۶ سانتی‌متر



شکل ۲. فانتوم استوانه‌ای به قطر ۱۰ سانتی‌متر قرار گرفته بر روی پایه

**ب) فیلم دوزیمتری**

در این تحقیق، برای بررسی توزیع دوز در فانتوم‌های استوانه‌ای از فیلم رادیوگرافیک، مخصوص رادیولوژی (AGFA ORTHO CP-GU) در دو اندازه  $35 \times 35$  برای فانتوم‌هایی به قطرهای ۲۴ و ۳۲ سانتی‌متر و نیز  $18 \times 24$  برای فانتوم‌هایی به قطرهای ۱۰ و ۱۶ سانتی‌متر استفاده شد. از آن جایی که این فیلم‌ها حساس به نور بودند، لازم بود برای هر فیلم به منظور دوزیمتری پاکت مجزا تهیه شود. در این تحقیق، پاکت‌ها به صورت ۳ لایه در هر طرف فیلم آماده شد.

برای دوزیمتری ابتدا می‌بایست منحنی کالیبراسیون فیلم را به دست آورد. برای این منظور، از دستگاه رادیولوژی آنالوگ Varian-A-192 استفاده شد. بر اساس مقادیر اندازه‌گیری شده‌ی دوز در kVp و mAs های مختلف توسط شرکت مهندسی مسئول کالیبراسیون دستگاه، منحنی کالیبراسیون آن به کمک نرم‌افزار MATLAB حاصل شد. به این ترتیب، مقدار دوز بر حسب kVp و mAs محاسبه شد. سپس با اعمال مقدار دوز مشخص در محدوده‌ی ۱۵-۰/۵ mGy، پاسخ فیلم نسبت به تابش با پتانسیل ۱۲۰ kVp اندازه‌گیری و محاسبه شد. فیلم‌ها پس از ظهور و ثبوت، توسط اسکنر Microtek-9800 XL اسکن شدند و در نهایت، با استفاده از نرم‌افزار MATLAB منحنی کالیبراسیون فیلم حاصل شد.

در این تحقیق، از اسکنر CT TC-7800-Shimadzu (در بیمارستان کاشانی)، با پتانسیل ۱۲۰ kVp، شدت جریان ۱۰۰ mA، زمان ۱ s، در دو حالت فیلتراسیون سر و قفسه‌ی سینه، و عرض پرتو ۵ و ۱۰ میلی‌متر استفاده شد. توزیع دوز در وسط

فانتوم‌های استوانه‌ای به قطرهای ۱۰، ۱۶، ۲۴ و ۳۲ سانتی‌متر، عمود بر محور طولی، با استفاده از فیلم‌های آماده شده در پاکت، در طی یک دور چرخش گانتری اندازه‌گیری شد. فانتوم‌ها به کمک محورهای نوری دستگاه CT طوری بر روی تخت قرار داده می‌شوند که مرکز فانتوم بر مرکز چرخش گانتری منطبق باشد. فیلم‌ها پس از ظهور و ثبوت، توسط اسکنر اسکن شدند. سپس با استفاده از نرم‌افزار MATLAB و منحنی کالیبراسیون به دست آمده، توزیع دوز نسبی در طی یک دور چرخش گانتری و در ۱۶ حالت مختلف حاصل شد. اگر چه شرایط kVp و mAs برای بیماران کودک در همه‌ی مراکز یکسان نیست، اما پارامترهای ۱۲۰ kVp و ۱۰۰ mAs به عنوان یک معیار انتخاب شده و این تنظیم انرژی در خلال اندازه‌گیری‌ها ثابت باقی مانده است.

به دلیل حساسیت زیاد فیلم رادیوگرافیک به نور و نیز نیاز به ظهور و ثبوت، خطای ناشی از فیلم زیاد خواهد بود. بنابراین برای به حداقل رساندن خطا، لازم است در استفاده از فیلم رادیوگرافیک برای دوزیمتری نکاتی رعایت شود. فیلم در تاریک‌خانه با شرایط استاندارد و در کوتاه‌ترین زمان ممکن در داخل پاکت مربوط قرار گیرد. پاکت‌ها به دقت بررسی شوند که هیچ گونه روزنه‌ی نوری وجود نداشته باشد. برای حفاظت و جلوگیری از سایش فیلم با پاکت پلاستیکی و ایجاد لکه بر روی فیلم، از کاغذ مناسب در داخل پاکت استفاده شود. به دلیل این که فیلم به طور عمود در بین دیسک‌های فانتوم‌های استوانه‌ای قرار می‌گیرد، وجود هر گونه حباب هوا در داخل پاکت باعث اختلال در اندازه‌گیری می‌شود. بنابراین لازم است در هنگام قرار دادن فیلم درون پاکت هوای داخل پاکت به



برای انرژی‌های ۵۰، ۶۰، ۷۰ و ۸۰ (kVp) اندازه‌گیری شده است. بنابراین برای محاسبه‌ی دوز در انرژی ۱۲۰ kVp با استفاده از نرم‌افزار MATLAB بهترین منحنی درجه‌ی دوم عبوری از نقاط اندازه‌گیری شده به دست آمده و رسم شده است. منحنی کالیبراسیون فیلم رادیوگرافی AGFA ORTHO CP-GU برای انرژی ۱۲۰ kVp نشان داده شده در شکل ۵، بیان‌کننده‌ی چگالی اپتیکی بر حسب مقدار دوز داده شده است.

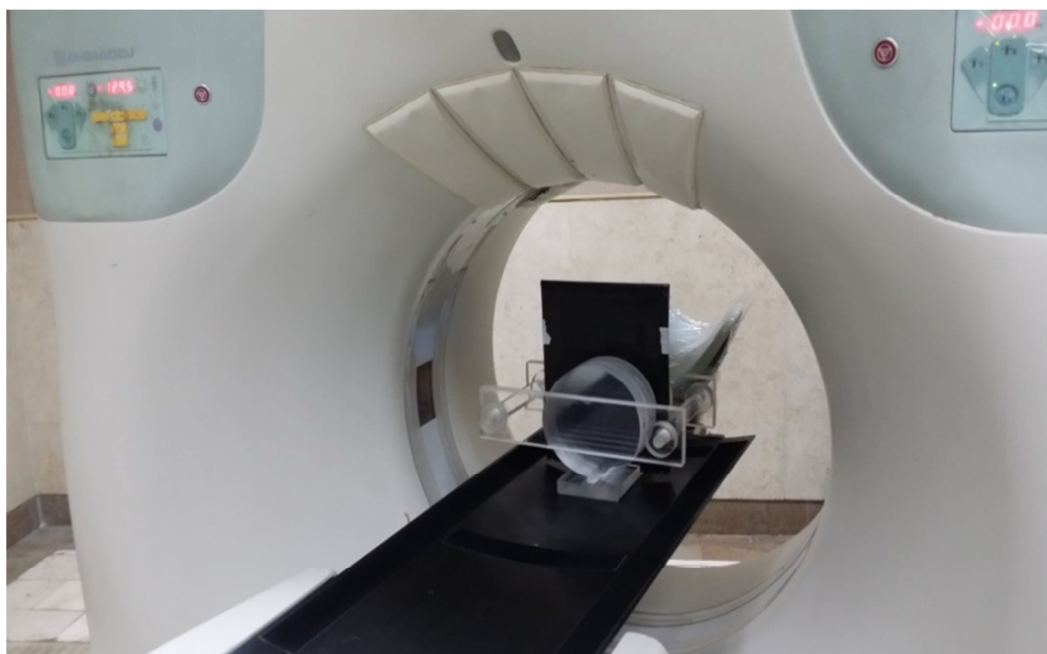
شکل‌های ۶ و ۷ توزیع دوز و منحنی‌های هم‌دوز در فانتوم استوانه‌ای به قطر ۲۴ سانتی‌متر به ترتیب با عرض پرتو ۵ و ۱۰ میلی‌متر را که در دو حالت فیلتراسیون سر و قفسه‌ی سینه گرفته شده‌اند، نشان می‌دهند. در تصویر شکل ۶، تقارن در عرض فانتوم (از چپ به راست) به خوبی دیده می‌شود؛ اما در راستای جلو-عقب این تقارن به دلیل تضعیف ناشی از تخت دیده نمی‌شود.

طور کامل تخلیه شود. برای به حداقل رساندن تأثیر شرایط ظهور و ثبوت بر روی فیلم، فیلم‌ها به صورت هم‌زمان و زمانی که داروی ظهور بهترین کیفیت خود را دارد، ظاهر شوند.

علاوه بر این، پاسخ فیلم‌های رادیوگرافیک وابستگی زیادی به انرژی پرتو تابشی دارد. بنابراین با وجود یکسان بودن پیک انرژی در کالیبراسیون و پرتو مورد استفاده در CT (۱۲۰ kVp)، چون این دو پرتو به طور کامل یکسان نبوده‌اند، اندکی خطا وجود خواهد داشت.

#### یافته‌ها

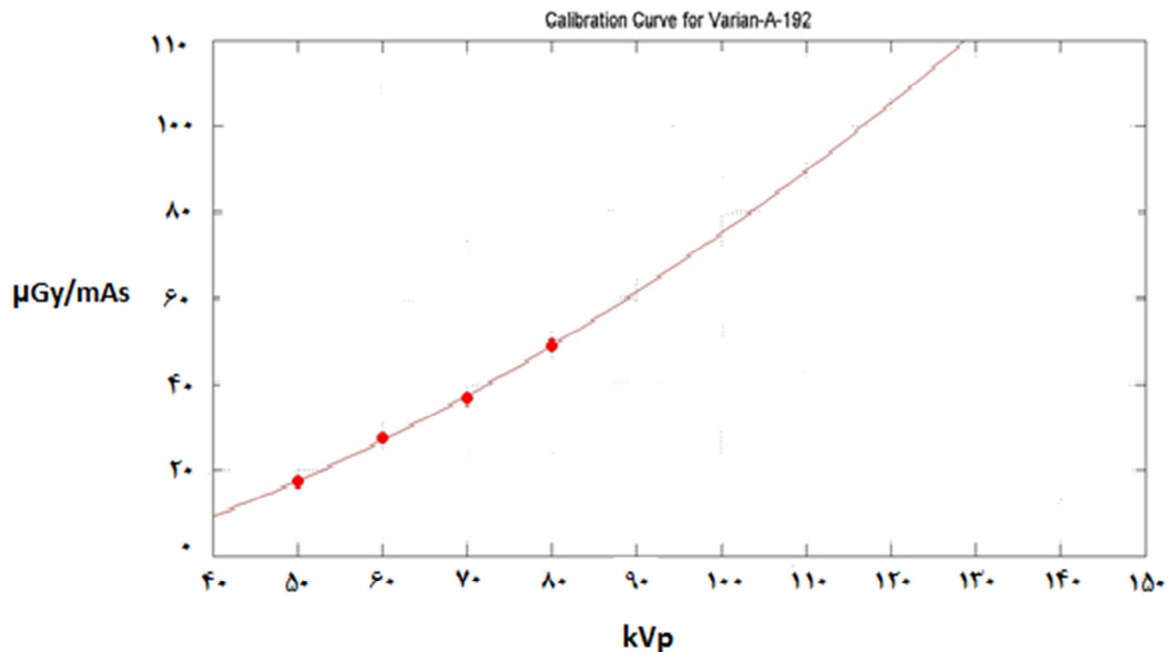
منحنی کالیبراسیون دستگاه رادیولوژی آنالوگ Varian-A-192 در شکل ۴ آمده است. این منحنی مقدار دوز به ازای ۱ mAs را بر حسب kVp بیان می‌کند. همان‌طور که مشاهده می‌شود، مقادیر دوز



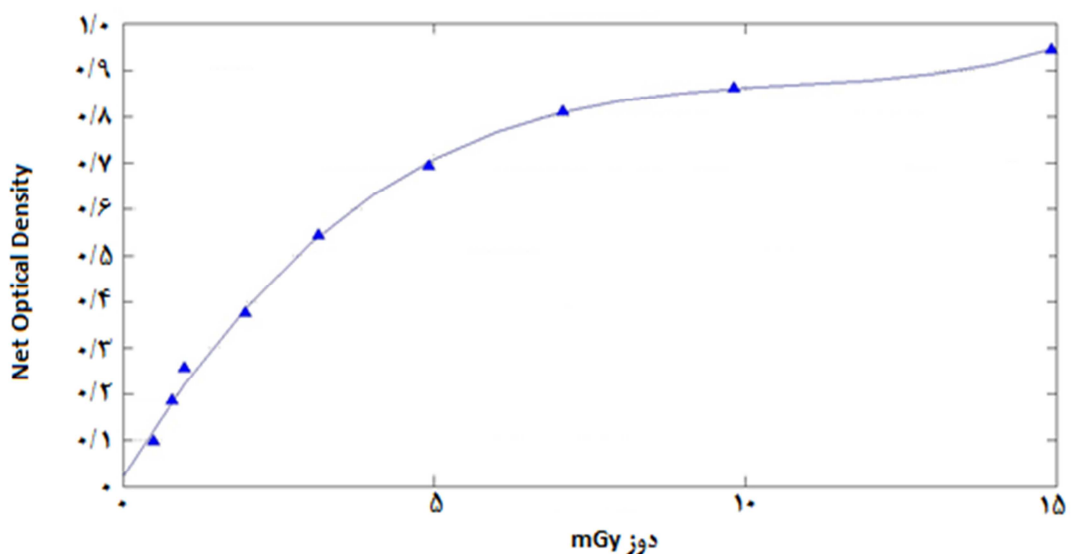
شکل ۳. نمایی از فیلم و فانتوم در موقعیت تابش توسط دستگاه Shimadzu-7800-TC CT

(ب) به خوبی نشان می‌دهند که دوز دریافتی پوست بیشترین مقدار را داشته است. اگر دوز دریافتی پوست یا سطح فانتوم را ۱۰۰ درصد در نظر بگیریم، دوز دریافتی در ناحیه‌ی مرکزی فانتوم استوانه‌ای به قطر ۲۴ سانتی‌متر به حدود ۴۵ درصد کاهش می‌یابد.

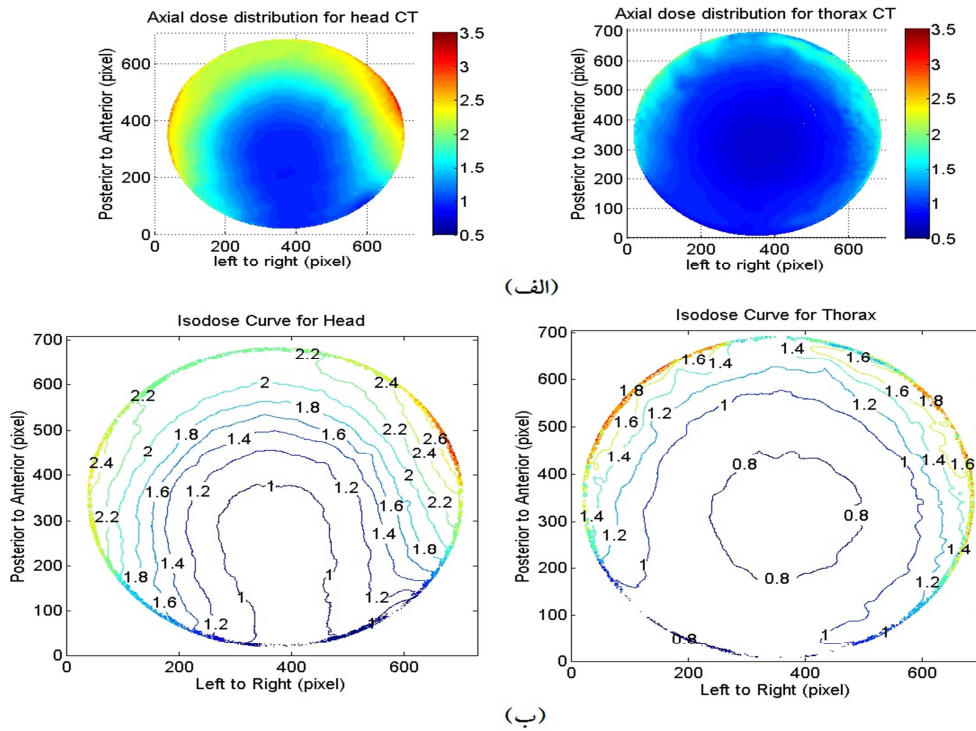
در حالی که در شکل ۷ تقارن در عرض فانتوم وجود ندارد و در یک سوی فانتوم، دوز دریافتی افزایش یافته است. با مقایسه‌ی شکل‌های ۶ و ۷ به وضوح دیده می‌شود که با افزایش عرض پرتو، مقدار دوز دریافتی در مقطع فانتوم افزایش یافته است. شکل‌های ۶ (ب) و ۷



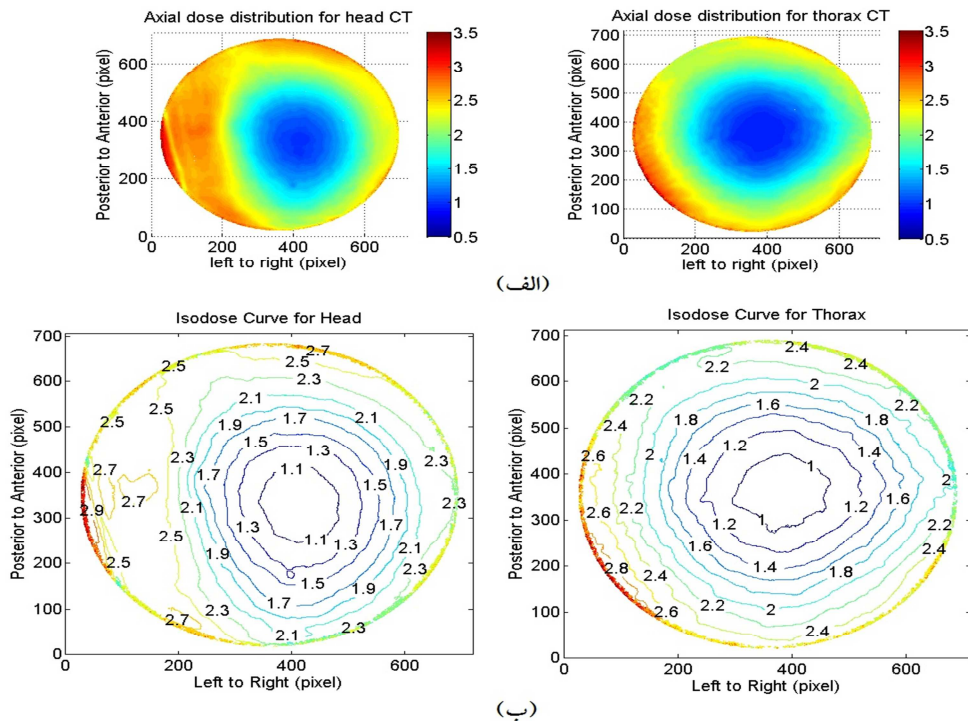
شکل ۴. منحنی کالیبراسیون دستگاه رادیولوژی آنالوگ Varian-A-192



شکل ۵. منحنی کالیبراسیون فیلم



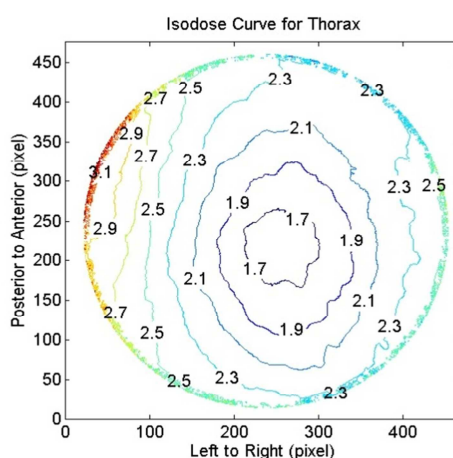
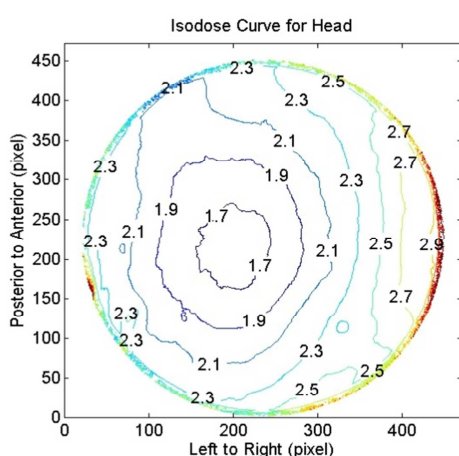
شکل ۶. توزیع دوز (الف) و منحنی‌های هم‌دوز (ب) در فانتوم استوانه‌ای به قطر ۲۴ cm و عرض پرتو ۵ mm، در دو حالت فیلتراسیون سر و قفسه‌ی سینه در طی یک دور چرخش گانتری (Color bar و مقدار دوز نشان داده شده بر حسب mGy است)



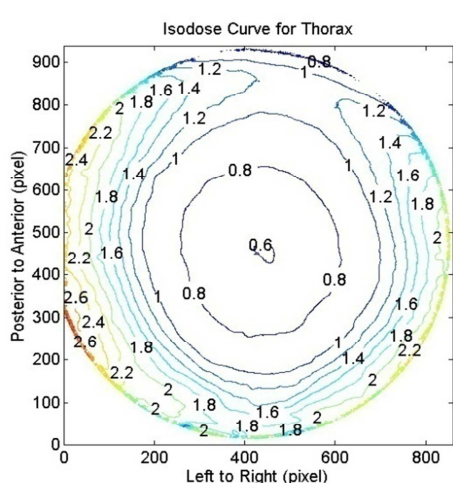
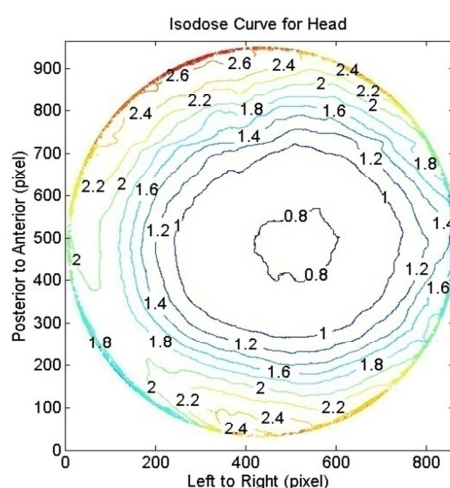
شکل ۷. توزیع دوز (الف) و منحنی‌های هم‌دوز (ب) در فانتوم استوانه‌ای به قطر ۲۴ cm و عرض پرتو ۱۰ mm، در دو حالت فیلتراسیون سر و قفسه‌ی سینه در طی یک دور چرخش گانتری (Color bar و مقدار دوز نشان داده شده بر حسب mGy است).

ناحیه‌ی مرکزی فانتوم نسبت به سطح آن به میزان بیشتری کاهش می‌یابد و بر تعداد منحنی‌های هم‌دوز افزوده می‌شود. چنانچه در فانتوم استوانه‌ای به قطر ۱۶ سانتی‌متر دوز دریافتی در ناحیه‌ی مرکزی فانتوم به ۶۵ درصد دوز دریافت شده بر روی سطح فانتوم کاهش یافته، در حالی که این کاهش برای فانتوم استوانه‌ای به قطر ۲۴ سانتی‌متر، ۴۵ درصد و برای فانتوم استوانه‌ای به قطر ۳۲ سانتی‌متر، ۳۵ درصد بوده است.

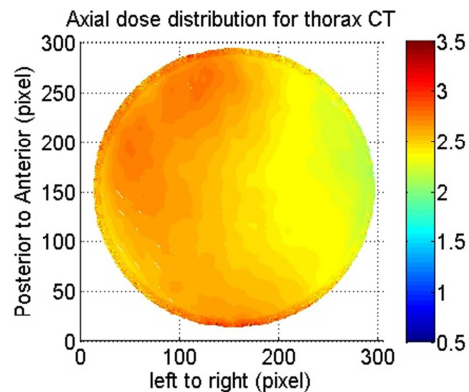
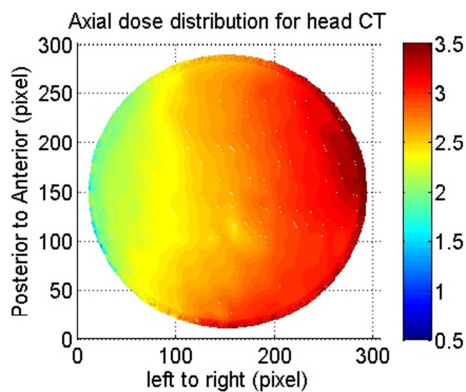
شکل ۸ منحنی‌های هم‌دوز در فانتوم استوانه‌ای به قطر ۱۶ سانتی‌متر، و شکل ۹ منحنی‌های هم‌دوز در فانتوم استوانه‌ای به قطر ۳۲ سانتی‌متر، با عرض پرتو ۱۰ میلی‌متر را که در دو حالت فیلتراسیون سر و قفسه‌ی سینه گرفته شده‌اند، نشان می‌دهند. با مقایسه‌ی شکل‌های ۷ (ب)، ۸ و ۹ می‌توان تأثیر اندازه‌ی فانتوم را بر روی منحنی‌های هم‌دوز به روشنی دید. همان‌طور که دیده می‌شود، با افزایش قطر فانتوم دوز دریافتی در



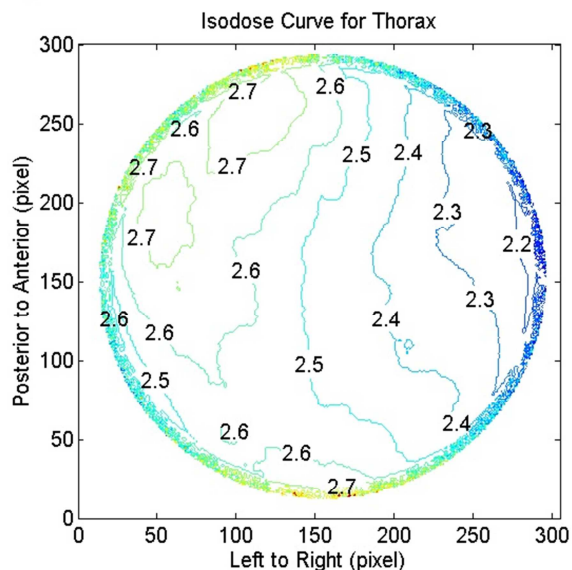
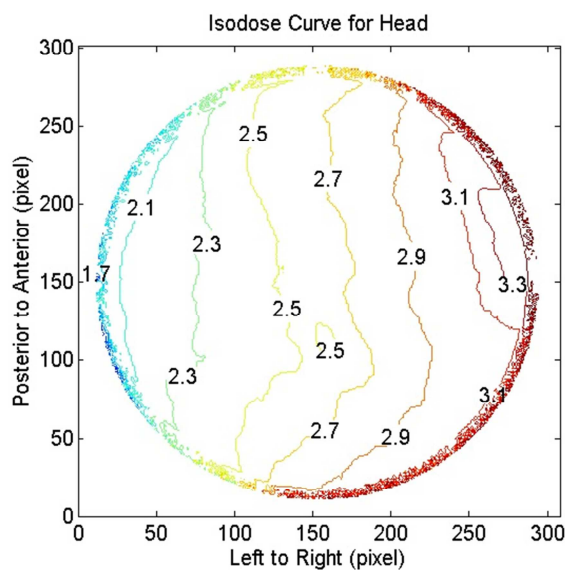
شکل ۸. منحنی‌های هم‌دوز در فانتوم استوانه‌ای به قطر ۱۶ cm و عرض پرتو ۱۰ mm، در دو حالت فیلتراسیون سر و قفسه‌ی سینه در طی یک دور چرخش گانتری (مقدار دوز نشان داده شده بر حسب mGy است)



شکل ۹. منحنی‌های هم‌دوز در فانتوم استوانه‌ای به قطر ۳۲ cm و عرض پرتو ۱۰ mm، در دو حالت فیلتراسیون سر و قفسه‌ی سینه در طی یک دور چرخش گانتری (مقدار دوز نشان داده شده بر حسب mGy است)



(الف)



(ب)

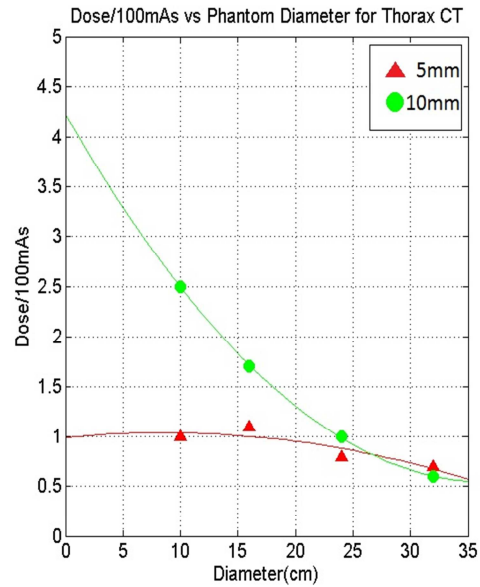
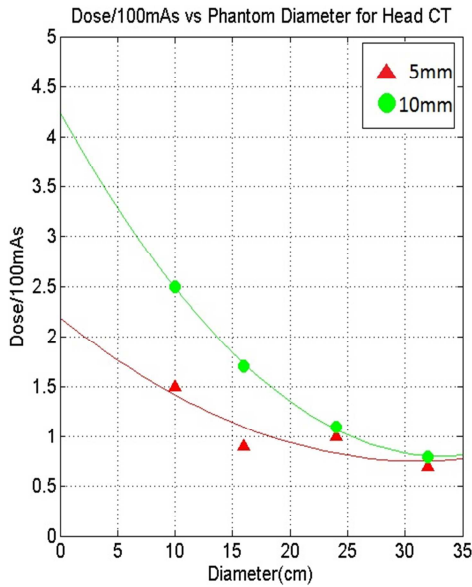
شکل ۱۰. توزیع دوز (الف) و منحنی‌های هم‌دوز (ب) در فانتوم استوانه‌ای به قطر ۱۰ cm و عرض پرتو ۱۰ mm، در دو حالت فیلتراسیون سر و قفسه‌ی سینه در طی یک دور چرخش گانتری (Color bar و مقدار دوز نشان داده شده بر حسب mGy است).

حالت اسکن سر و قفسه‌ی سینه نشان می‌دهد. به طور کلی، با افزایش قطر فانتوم مقدار دوز دریافتی در مرکز کاهش می‌یابد. شکل ۱۲ پروفایل دوز از سطح فانتوم تا مرکز منحنی‌های هم‌دوز در مقطع فانتوم‌های استوانه‌ای به قطر ۱۶، ۲۴ و ۳۲ سانتی‌متر و عرض پرتو ۱۰ میلی‌متر را که در حالت اسکن سر گرفته شده‌اند، نشان می‌دهد. ملاحظه می‌شود که مقدار دوز دریافتی سطح فانتوم و یا پوست بیشترین مقدار را دارد

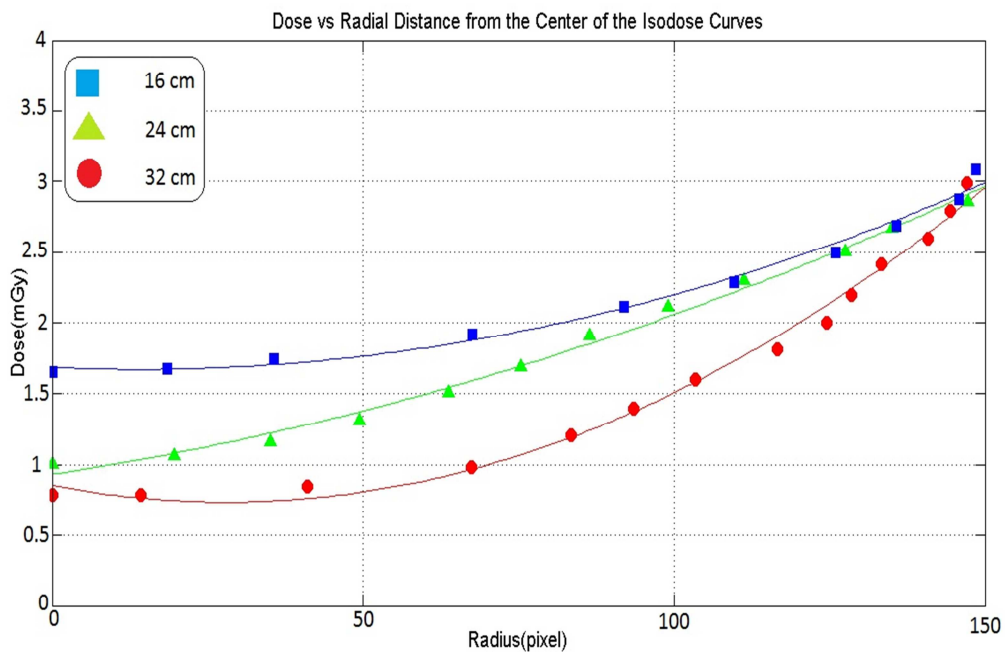
شکل ۱۰ توزیع دوز و منحنی‌های هم‌دوز در فانتوم استوانه‌ای به قطر ۱۰ سانتی‌متر با عرض پرتو ۱۰ میلی‌متر را که در دو حالت فیلتراسیون سر و قفسه‌ی سینه گرفته شده‌اند، نشان می‌دهد. همان‌طور که دیده می‌شود توزیع دوز در فانتوم استوانه‌ای به قطر ۱۰ سانتی‌متر تقارن بسیار ناچیز دارد. شکل ۱۱ مقدار دوز دریافتی در ناحیه‌ی مرکزی فانتوم‌های استوانه‌ای را بر حسب قطر فانتوم در دو

ناحیه‌ی مرکزی کمترین مقدار را دارد و با افزایش قطر فانتوم شیب کاهش دوز به سمت مرکز افزایش می‌یابد.

و با افزایش قطر فانتوم به میزان ناچیزی نسبت به ناحیه‌ی مرکزی کاهش می‌یابد. همچنین مقدار دوز در



شکل ۱۱. نمودار تغییرات دوز در ناحیه‌ی مرکزی فانتوم‌های استوانه‌ای بر حسب قطر فانتوم در دو حالت اسکن سر و قفسه‌ی سینه



شکل ۱۲. پروفایل دوز از سطح فانتوم تا مرکز منحنی‌های هم‌دوز در مقطع فانتوم‌های استوانه‌ای به قطر ۱۶، ۲۴ و ۳۲ سانتی‌متر و عرض پرتو ۱۰ میلی‌متر، در حالت اسکن سر، در طی یک دور چرخش گانتری

## بحث

هدف اصلی این تحقیق، معرفی یک روش دوزیمتری CT بر اساس فانتوم‌های استوانه‌ای استاندارد PMMA، به منظور نمایشی روشن از تأثیر اندازه‌ی بیمار بر مقدار و توزیع دوز و فراهم کردن یک الگو از منحنی‌های هم‌دوز بر حسب قطر فانتوم‌های استوانه‌ای PMMA، بود. برای این منظور، در این مطالعه از فیلم رادیوگرافیک AGFA ORTHO CP-GU استفاده شد. به دلیل حساسیت زیاد فیلم رادیوگرافیک به نور و نیز نیاز به ظهور و ثبوت، خطای ناشی از فیلم زیاد خواهد بود. خطای فیلم در این مطالعه می‌تواند تا حد ۲۵ درصد بالا باشد. به منظور حذف خطای ناشی از حضور پاکت و ظهور و ثبوت فیلم و همین‌طور وابستگی به انرژی، توصیه می‌شود از فیلم‌های رادیوکرومیک مخصوص دوزیمتری CT (Gafchromic-XR QA) که نیازی به ظهور و ثبوت و وابستگی انرژی ندارند، استفاده شود (۸).

در تصویر شکل ۶، تقارن در عرض فانتوم (از چپ به راست) به خوبی دیده می‌شود، اما در راستای جلو-عقب این تقارن به دلیل تضعیف ناشی از تخت دیده نمی‌شود. در حالی که در شکل ۷ تقارن در عرض فانتوم وجود ندارد و در یک سوی فانتوم دوز دریافتی افزایش یافته است. به طور کلی، به منظور کاهش آرتیفکت‌های (Artifacts) ناشی از حرکت در مد محوری (Axial mode) امکان حرکت اضافی تیوپ (Overscan) وجود دارد، که این مقدار می‌تواند تا حدود ۳۶° باشد. توجه به این که زمان بیان شده روی میز فرمان اسکنر، می‌تواند زمان اسمی (Nominal time) اسکن بدون در نظر گرفتن حرکت

اضافه‌ی تیوپ باشد، حایز اهمیت است. زمان واقعی اسکن بسته به نوع اسکنر می‌تواند تا ۱۰ درصد بیشتر باشد. بنابراین توزیع دوز به دلیل حضور تخت بیمار و تأثیر دوز اضافی یکنواخت نخواهد بود. شیب صعود و لتاژ (Voltage ramping) در نقطه‌ی شروع اسکن هم می‌تواند به صورت موضعی مقدار دوز دریافتی را افزایش دهد (۱۰). در این تحقیق، میزان خطای دستگاه CT برای ولتاژ ۵ درصد و برای زمان ۷ درصد گزارش شده است.

شکل ۱۱ بیان می‌کند که دوز دریافتی کودکان بیمار، بسته به اندازه‌ی بیمار، نسبت به بزرگسالان با mAs یکسان افزایش خواهد یافت که نیاز به تنظیم عوامل تکنیکی برای هر بیمار را تقویت می‌کند (۱۱). مقدار دوز دریافتی سطح فانتوم و یا پوست بیشترین مقدار و با افزایش قطر فانتوم به میزان ناچیزی نسبت به ناحیه‌ی مرکزی یا عمق کاهش می‌یابد.

به طور کلی، تقارن دایره‌ای منحنی‌های هم‌دوز با افزایش قطر فانتوم و در نواحی مرکزی فانتوم‌ها بیشتر مشهود است. در اغلب موارد، منحنی‌های هم‌دوز به یک سمت کشیده شده‌اند که ناشی از حضور تخت بیمار و تأثیر هر گونه حرکت اضافی تیوپ است. این مسأله در فانتوم استوانه‌ای به قطر ۱۰ سانتی‌متر تأثیر به‌سزایی دارد؛ به طوری که هیچ‌گونه تقارن دایره‌ای در آن دیده نمی‌شود و خطوط هم‌دوز در یک سمت بیشینه و در سوی دیگر کمینه هستند (شکل ۱۰). این مسأله اهمیت تأثیر حرکت اضافی تیوپ بر میزان دوز دریافتی در نواحی نزدیک‌تر به سطح و یا پوست به ویژه برای کودکان را نشان می‌دهد.

در این تحقیق، توزیع دوز و منحنی‌های هم‌دوز در دو حالت فیلتراسیون سر و قفسه‌ی سینه با هم

پرتوی اشعه‌ی ایکس اولیه به تدریج کاهش یافته است. در فانتوم بدن، به قطر ۳۲ سانتی‌متر اشعه‌ی ایکس اولیه بیشتر از فانتوم سر به قطر ۱۶ سانتی‌متر تضعیف شده است. این نتایج با آن چه در این پژوهش صورت گرفته است، سازگاری دارد.

Fearon و همکاران به بررسی امکان اصلاح سیستم طراحی درمانی (RTPS) یا Radiation treatment planning system برای ایجاد یک روش دوزیمتری CT بیمار پرداختند (۱۳). سیستم طراحی درمان را برای محاسبه‌ی توزیع دوز CT بیمار اصلاح کردند؛ به طوری که بتواند دوز نقاط خاص در ارگان مورد نظر و همچنین دوز حجمی ارگان (Organ dose-volumes) (بعد از قسمت‌بندی تصویر) را برای یک اسکنر CT به نام GE light speed ultra plus در مد محوری (Axial mode) بیان کند. آن‌ها  $CTDI_{100}$  را در مرکز فانتوم‌های استوانه‌ای PMMA به قطرهای ۱۰، ۱۶، ۲۴ و ۳۲ سانتی‌متر اندازه‌گیری کردند. تغییرات  $CTDI_{100}/100$  mAs بر حسب قطر فانتوم‌های استوانه‌ای، سازگاری خوبی با تغییرات دوز در ناحیه‌ی مرکزی فانتوم‌ها بر حسب قطر آن‌ها نشان می‌دهد.

نتایج به دست آمده، مقادیر و توزیع دوز را در طی یک دور چرخش گانتری نشان می‌دهد؛ در حالی که به طور معمول، اسکن روی قسمتی از طول بدن بیمار صورت می‌گیرد. بنابراین، دوز دریافتی بیمار در طول اسکن اندکی بیشتر از مقادیر به دست آمده در این تحقیق است. با اندازه‌گیری  $CTDI_{100}$  در مرکز فانتوم‌های استوانه‌ای در شرایط یکسان با روش فیلم دوزیمتری انجام شده در این تحقیق، می‌توان یک

مقایسه شده‌اند. نتایج آزمایش‌ها اندکی اختلاف و در برخی اندکی کاهش دوز در حالت اسکن قفسه‌ی سینه نسبت به اسکن سر نشان می‌دهند. این اختلاف می‌تواند ناشی از تغییر در فیلتراسیون پرتو به صورت خودکار توسط اسکنر CT باشد.

پروفایل دوز طولی در فانتوم CTDI مورد مطالعه‌ی وسیع قرار گرفته است. اما بر روی پروفایل دوز در سطح مقطع فانتوم CTDI مطالعه‌ی کمی صورت گرفته است. در حالی که برای تخمین دوز در CT، دانستن پروفایل دوز در سطح مقطع فانتوم هم اهمیت دارد. در این پژوهش، به کمک فیلم دوزیمتری و با استفاده از فانتوم‌های استوانه‌ای در اندازه‌های مختلف، پروفایل‌های دوز در سطح مقطع فانتوم‌ها حاصل شده است. همچنین به جزئیات توزیع دوز در مقطع فانتوم‌ها پرداخته و منحنی‌های هم‌دوز رسم شده است. به علاوه، این نتایج در این فانتوم‌ها مقایسه شده و تأثیر قطر فانتوم و یا اندازه‌ی بیمار بر روی این نتایج مورد بررسی و تحلیل قرار گرفته است.

در مطالعات دیگر، اگر چه هیچ مقایسه‌ی مستقیمی وجود ندارد، اما کارهایی در مورد دوزیمتری CT صورت گرفته است. Haba و همکاران با استفاده از روش شبیه‌سازی مونت‌کارلو پروفایل دوز در صفحه‌ی محوری فانتوم CTDI محاسبه کردند (۱۲). ولتاژ دستگاه ۱۲۰ kV بوده است. پروفایل دوز در صفحه‌ی محوری فانتوم سر و بدن، با عرض پرتو ۱۰ میلی‌متر نشان داده شده است. پروفایل دوز در صفحه‌ی محوری فانتوم سر، در مقایسه با فانتوم بدن یکنواخت‌تر بوده است. دوز جذبی در ناحیه‌ی مرکزی فانتوم به دلیل تضعیف



می‌تواند بر روی اثر ناهمگنی‌های موجود در بافت بدن بر روی مقدار و توزیع دوز دریافتی بیمار متمرکز گردد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان لازم می‌دانند مراتب قدردانی و تشکر خود را از مدیریت و کارکنان بخش CT اسکن بیمارستان کاشانی برای فراهم کردن شرایط و راهنمایی‌های لازم جهت استفاده از اسکنر Shimadzu-7800-TC CT تقدیم دارند.

همچنین از مدیریت و کارکنان بخش رادیولوژی و فیزیک بیمارستان سیدالشهدا (س) بابت حسن همکاری برای ظهور، ثبوت و اسکن فیلم‌ها و انجام کالیبراسیون تشکر و قدردانی می‌شود. به‌ویژه از جناب آقای جمشید شوشتریان جهت همکاری و راهنمایی‌های ارزنده در طی استفاده از اسکنر CT تشکر می‌شود.

عامل تبدیل برای طبیعی‌سازی مقادیر دوز به دست آمده در طول اسکن به دست آورد.

نتیجه‌گیری نهایی این که پژوهش حاضر، تأثیر اندازه‌ی بیمار بر مقدار و توزیع دوز را نشان می‌دهد و یک الگو از منحنی‌های هم‌دوز برحسب قطر فانتوم‌های استوانه‌ای فراهم می‌کند. توزیع دوز در فانتوم‌های استوانه‌ای، به دلیل تضعیف ناشی از تخت و تأثیر حرکت اضافی تیوپ، به خصوص در نواحی نزدیک‌تر به سطح متقارن نیست. این مسأله منجر به عدم تقارن بیشتر در فانتوم‌های کوچک‌تر می‌شود. افزایش عرض پرتو، مقدار دوز دریافتی در مقطع فانتوم را افزایش می‌دهد. با افزایش قطر فانتوم، دوز دریافتی در ناحیه‌ی مرکزی فانتوم نسبت به سطح آن به میزان بیشتری کاهش می‌یابد و بر تعداد منحنی‌های هم‌دوز افزوده می‌شود. نتایج به دست آمده به طور کیفی با آنچه بر اساس مطالعات گذشته انتظار می‌رود، سازگار است (۸-۱۱). در آینده تحقیقات

### References

1. Boone JM, Strauss KJ, Cody DD, Maccollough C, Mcnitt-Gray MF. Size-specific dose estimates (SSDE) in pediatric and adult body CT examinations. Report of AAPM Task Group 204. College Park, MD: American Association of Physicists in Medicine; 2011.
2. Bogdanich W. Radiation overdoses point up dangers of CT scans. The New York Times 2009 Oct 16; A13.
3. United State Food and Drug Administration. White paper: Initiative to reduce unnecessary radiation exposure from medical imaging [Online]. [cited 2010 Dec 14]; Available from: URL: <http://www.fda.gov/Radiation-EmittingProducts/RadiationSafety/RadiationDoseReduction/ucm199994.htm>
4. Mettler FA, Wiest PW, Locken JA, Kelsey ChA. CT scanning: patterns of use and dose. J Radiol Prot 2000; 20(4): 353.
5. Committee on the Biological Effects of Ionizing Radiation. Health effects of exposure to low levels of ionizing radiation: BEIR V. Washington, DC: National Academy Press; 1990.
6. McCollough C, Cody D, Edyvean S, Geise R, Gould B, Keat N, et al. The measurement, reporting, and management of radiation dose in CT. Report of AAPM Task Group 23. College Park, MD: American Association of Physicists in Medicine; 2008. p. 1-28.
7. Shope TB, Gagne RM, Johnson GC. A method for describing the doses delivered by transmission x-ray computed tomography. Med Phys 1981; 8(4): 488-95.
8. Brady S, Yoshizumi T, Toncheva G, Frus D. Implementation of radiochromic film dosimetry protocol for volumetric dose assessments to various organs during diagnostic CT procedures. Med Phys 2010; 37(9): 4782-92.
9. Lampinen JS. Calculating patient specific doses in X-ray diagnostics and from radiopharmaceuticals. Helsinki, Finland:

- University of Helsinki; 2000.
10. Alm-Carlsson G, Dance D, DeWerd L, Kramer H, Ng K, Pernicka F, et al. Dosimetry in diagnostic radiology: an international code of practice. Technical Reports Series No. 457. Vienna, Austria: International Atomic Energy Agency; 2007.
  11. Haus AG. Advances in film processing systems technology and quality control in medical imaging. Madison, WI: Medical Physics Pub Corp; 2001
  12. Haba T, Koyama S, Ida Y. Influence of difference in cross-sectional dose profile in a CTDI phantom on X-ray CT dose estimation: a Monte Carlo study. Radiol Phys Technol 2014; 7(1): 133-40.
  13. Fearon T, Xie H, Cheng JY, Ning H, Zhuge Y, Miller RW. Patient-specific CT dosimetry calculation: a feasibility study. J Appl Clin Med Phys 2011; 12(4): 3589.

## Investigation of Dose Distributions of Computed Tomography with Cylindrical Polymethyl Methacrylate (PMMA) Phantoms

Nafiseh Berenjkoub MSc<sup>1</sup>, Mohammad Bagher Tavakoli PhD<sup>2</sup>, Keyvan Jabbari PhD<sup>3</sup>,  
Shahram Monadi MSc<sup>4</sup>, Hamid Reza Rahnama MSc<sup>5</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** This study aimed to investigate the effect of patient's size on the distribution and amount of dose of computed tomography (CT) based on standard cylindrical polymethyl methacrylate (PMMA) phantoms.

**Methods:** In this study, a two-dimensional film dosimetry method was represented via using radiographic films; the effect of patient's size on the distribution and the amount of received dose was investigated using cylindrical phantoms with 10, 16, 24 and 32 cm diameters. The cylindrical phantoms were made of polymethyl methacrylate sheets. By proper calibration, two-dimensional distribution of the dose was measured using film dosimetry in these phantoms in a single axial rotation.

**Findings:** The dose distribution in the cylindrical phantoms was not symmetric particularly in closer points to the surface. The received dose in the cross-section of phantom increased with beam width. The received dose in the central part of phantom decreased more than its surface by the increment of phantom diameter. Specially, using a cylindrical phantom with diameter of 16 cm, the received dose in the central part of the phantom decreased to 65% of its surface dose; whereas this percentage for cylindrical phantoms with diameters of 24 and 32 cm was 45% and 35%, respectively.

**Conclusion:** The dose distribution in the cross-section of the pediatric patients is more uniform. It is highly dependent on the couch attenuation and overscan, leading to asymmetry of the dose distribution. The received dose in the pediatric patients would be more than adults for the same mAs.

**Keywords:** Computed tomography (CT), Dosimetry, Organ dose, Film dosimetry

**Citation:** Berenjkoub N, Tavakoli MB, Jabbari K, Monadi Sh, Rahnama HR. **Investigation of Dose Distributions of Computed Tomography with Cylindrical Polymethyl Methacrylate (PMMA) Phantoms.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(309): 1918-32

1- Department of Medical Physics and Medical Engineering, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Professor, Department of Medical Physics and Medical Engineering, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Assistant Professor, Department of Medical Physics and Medical Engineering, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Department of Radiotherapy, Seyedoshohada Hospital, Isfahan, Iran

5- Department of Physics, School of Physics, Isfahan University of Technology, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Nafiseh Berenjkoub MSc, Email: nafiseh\_b9@yahoo.com

## اثر مدت زمان متفاوت استرس بر تغییرات حافظه فضایی و شناختی در موش‌های صحرائی نر

هدی رنجبر<sup>۱</sup>، دکتر مریم راداحمدی<sup>۲</sup>، دکتر حجت‌اله علایی<sup>۳</sup>، دکتر پرهام رئیسی<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** استرس به عنوان یک عامل خطرناک در پیشبرد اختلالات روان‌شناختی و حافظه قلمداد می‌شود. قرار گرفتن در معرض استرس اثرات متفاوتی بر حافظه دارد. به عبارتی، استرس قادر است باعث افزایش و کاهش حافظه گردد و یا حتی هیچ تأثیری بر آن نداشته باشد. مطالعه‌ی حاضر اثر زمان‌بندی‌های متفاوت استرس را بر روی تغییرات حافظه‌ی فضایی و شناختی مورد بررسی قرار می‌دهد.

**روش‌ها:** در این مطالعه، از ۲۸ موش صحرائی نر ( $n = 7$ ) نژاد ویستار استفاده گردید. گروه‌های مورد مطالعه عبارت از گروه‌های شاهد، استرس حاد، میان‌مدت و مزمن بودند. جهت القای استرس، از استرس بی‌حرکتی استفاده شد. عملکرد حافظه‌ی فضایی و شناختی به ترتیب با استفاده از آزمون‌های رفتاری شناسایی اجسام جابه‌جا شده (Object location test یا OLT) و شناخت اجسام جدید (Novel object recognition یا NOR) مورد ارزیابی قرار گرفت. در پایان، سطح کورتیکوسترون سرم با روش ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) اندازه‌گیری شد.

**یافته‌ها:** مدت زمان شناسایی جسم در طول مرحله‌ی آزمون NOR در گروه‌های استرس میان‌مدت و مزمن، به ترتیب به طور معنی‌داری ( $P < 0/001$  و  $P < 0/050$ ) پایین‌تر از گروه شاهد بود. اما مقایسه‌های مشابه برای مدت زمان شناسایی جسم در آزمون OLT، کاهش غیر معنی‌داری را در تمامی گروه‌های استرس در مقایسه با گروه شاهد نشان دادند. سطح کورتیکوسترون به طور معنی‌داری ( $P < 0/010$  و  $P < 0/050$ ) در گروه‌های استرس میان‌مدت و مزمن در مقایسه با گروه شاهد افزایش یافت.

**نتیجه‌گیری:** استرس مزمن و به خصوص استرس میان‌مدت حافظه‌ی شناختی را دچار نقص کردند. در حالی که استرس حاد، میان‌مدت و مزمن باعث بروز اختلال قابل توجهی در حافظه‌ی فضایی نشدند. بنابراین، زمان‌بندی متفاوت استرس بر بروز اختلالات حافظه‌ی شناختی مؤثر می‌باشد.

**واژگان کلیدی:** استرس، حافظه‌ی فضایی، حافظه‌ی شناختی، کورتیکوسترون، موش صحرائی

**ارجاع:** رنجبر هدی، راداحمدی مریم، علایی حجت‌اله، رئیسی پرهام. اثر مدت زمان متفاوت استرس بر تغییرات حافظه‌ی فضایی و

شناختی در موش‌های صحرائی نر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۰۹): ۱۹۴۳-۱۹۳۳

جوامع بشری شده است و می‌تواند در شروع اختلالات مختلف مثل اختلال حافظه و یادگیری، تأثیرات طولانی مدت فیزیولوژیکی، رفتاری و مراحل شناختی دخالت نماید. در انسان، تجربیات استرس‌زا

### مقدمه

استرس به معنای تغییرات محیطی داخلی و خارجی است که باعث مختل کردن هومئوستاز بدن می‌شود (۱). امروزه استرس جزء جدایی ناپذیر زندگی در

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- دانشیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

کورتیکوستروئید که توسط سطوح و شدت‌های متفاوت استرس ایجاد می‌شود، باعث تأثیرات متفاوت بر روی حافظه و یادگیری می‌شود (۱۰). از این رو، گزارش‌ها در حیطه‌ی استرس متعدد و متفاوت می‌باشند. بنابراین در مطالعه‌ی حاضر سعی بر این بود که از طریق روند آزمایشگاهی پایه و در شرایط یکسان، مؤثرترین زمان‌بندی متفاوت استرس (۱، ۷ و ۲۱ روز) بر تغییرات حافظه (فضایی و شناختی) با تکیه بر آزمون‌های رفتاری شناسایی اشیای جابه‌جا شده (OLT یا Object location test) و شناخت اجسام جدید (NOR) یا (Novel object recognition) مشخص گردد.

### روش‌ها

در این مطالعه‌ی تجربی از چهار گروه ( $n = 7$ ) موش صحرایی نر نژاد ویستار با میانگین وزنی ( $250-300$  g) استفاده گردید که از مؤسسه‌ی انستیتو پاستور تهران خریداری شده بودند. شرایط روشنایی تحت کنترل (۱۲ ساعت روشنایی و ۱۲ ساعت تاریکی) و دمای محل نگهداری حیوانات  $23 \pm 2$  °C بود. آب و غذا به آزادی در محل نگهداری حیوانات در اختیار آن‌ها قرار گرفت. انتخاب نمونه‌ها در هر گروه به طور تصادفی انجام شد. قبل از انجام آزمایش‌ها، نمونه‌های هر گروه به مدت یک هفته تحت شرایط محل نگهداری حیوانات قرار گرفتند. چهار گروه مورد مطالعه به شرح زیر بودند:

(۱) گروه شاهد (CO یا): حیوانات در طی مدت دوره‌ی آزمایش نگهداری شدند و هیچ مداخله‌ای بر روی آن‌ها صورت نگرفت.

می‌تواند اختلالات شناختی و احساسی مرتبط با یادگیری و حافظه را القا یا تشدید کنند (۴-۲). قسمت‌های متعددی از سیستم عصبی در فرایند حافظه و تثبیت آن دخالت دارند که در صورت آسیب دیدن، می‌تواند سبب از بین رفتن حافظه و اختلال در ذخیره‌ی آن گردند (۵).

بنابراین، مطالب پیش‌گفته، نمایانگر این موضوع هستند که قرار گرفتن در معرض استرس نقش اساسی در تنظیم ذخیره‌ی حافظه ایفا می‌کند؛ چرا که بیشترین اختلالات سایکولوژیک در استرس نیز با ایجاد نقص در تثبیت و به یادآوری حافظه (خاطرات) همراه است. از این رو، شرایط استرس‌زا به عنوان عامل مهم ایجاد کننده‌ی بیماری‌های روانی شامل افسردگی، آلزایمر و اعتیاد شناخته شده است. به علاوه، استرس در تشدید اختلالات روانی نیز نقش دارد (۴).

موجود زنده در هنگام رویارویی با استرس با افزایش فعالیت دو سیستم هورمونی متفاوت مونوآمینرژیک و گلوکو کورتیکوئیدی واکنش نشان می‌دهد (۶). این دو سیستم، در زمان‌بندی متفاوت استرس به صورت یکسان عمل نمی‌نمایند (۷). علاوه بر این، مطالعات پیشنهاد می‌کنند که تعدیل هورمون‌های استرس مانند گلوکو کورتیکوئیدها ممکن است امکان درمان اختلالات مربوط به استرس را فراهم کند (۸). برخی تحقیقات نیز عنوان نموده‌اند که قرار گرفتن در معرض عوامل استرس‌زا، دارای اثرات پیچیده و متنوعی بر روی حافظه می‌باشد و قادر است باعث افزایش و کاهش حافظه گردد و یا حتی هیچ تأثیری بر آن نداشته باشد (۹). از طرف دیگر، مطالعات نشان می‌دهند که غلظت‌های متفاوت

فاصله‌ی ۸ cm از دیواره‌ها در مقابل یکدیگر قرار گرفتند و موش صحرایی پشت به اجسام مورد نظر در دستگاه رها گردید. سپس در مرحله‌ی آزمون، یکی از دو جسم از جای قبلی خود جابه‌جا گردید.

در آزمون NOR، در مرحله‌ی آزمون، یکی از دو جسم با یک جسم جدید (A + B) جابه‌جا گردید (۱۵). آزمون‌های رفتاری ۲۴ ساعت بعد از آخرین استرس بی‌حرکتی انجام شد. مدت زمان آزمایش‌ها در هر مرحله، ۵ دقیقه بود. اشیاء و کل دستگاه، بعد از پایان هر مرحله با الکل ۷۰ درصد شسته شد تا در آزمایش‌های رفتاری اختلال ایجاد نکند. در این آزمون‌ها، موش صحرایی سالم زمان بیشتری را صرف جسم جابه‌جا شده یا جدید می‌کند.

برای ارزیابی شاخص حافظه‌ی فضایی و شناختی در مرحله‌ی آزمون، از متغیرهای مدت زمان صرف شده جهت شناسایی جسم و همچنین درصد نسبت مدت زمانی که موش صحرایی به سمت جسم جابه‌جا شده و یا جدید می‌رود، بر کل زمانی که موش صحرایی صرف هر دو جسم کرده است، به عنوان ایندکس تشخیص (DI یا Diagnostic index) استفاده گردید (۱۶-۱۹). یک موش صحرایی طبیعی در ابتدا به جسم جدید توجه بیشتری می‌کند و زمان بیشتری را صرف آن می‌نماید که نشان دهنده‌ی این است که حیوان از نظر حافظه و شناخت مشکلی ندارد. اما اگر موش صحرایی بین جسم جدید و قدیم تفاوتی قایل نشود، نشان دهنده‌ی این است که حیوان در حافظه و شناخت اشیاء جدید دچار نقص شده است (۲۰-۲۲، ۱۵). شاخص‌های مورد نظر در تمامی گروه‌ها مورد ارزیابی و مقایسه قرار گرفت.

(۲) گروه استرس حاد (AS یا Acute stress): استرس بی‌حرکتی به مدت ۶ ساعت برای ۱ روز به حیوان القا شد.

(۳) گروه استرس میان‌مدت (MS یا Mid stress): استرس بی‌حرکتی به مدت ۶ ساعت هر روز و برای مدت ۷ روز به حیوان القا شد.

(۴) گروه استرس مزمن (CS یا Chronic stress): استرس بی‌حرکتی به مدت ۶ ساعت هر روز و برای مدت ۲۱ روز به حیوان القا شد.

برای ایجاد استرس در نمونه‌ها، از استرس بی‌حرکتی (Restraint stress) که نوعی استرس سایکولوژیک قوی است (۱۱-۱۲)، استفاده گردید. از این رو، حیوانات در داخل استوانه‌های مقید کننده قرار گرفتند؛ به گونه‌ای که قادر به جابه‌جایی در آن نبودند. زمان القای استرس ساعت ۸-۱۴ بود.

جهت اندازه‌گیری شاخص‌های حافظه‌ی فضایی از آزمون رفتاری OLT و جهت بررسی حافظه‌ی شناختی از آزمون رفتاری NOR استفاده گردید (۸، ۱۳) که از آزمون‌های بسیار قابل قبول در نمونه‌های تحت استرس است؛ چرا که در این آزمون‌های رفتاری، هیچ گونه استرس خارجی به موش صحرایی القا نمی‌شود (۱۴). این دستگاه، شامل یک جعبه‌ی (۶۰ cm × ۶۰ cm × ۵۰ cm) از جنس فایبرگلس است. این دو آزمایش، شامل سه مرحله‌ی عادت کردن، آشناسازی و آزمون می‌باشد. در مرحله‌ی عادت کردن، آزمون OLT، به منظور آشنایی حیوان با محیط دستگاه، به هر موش صحرایی اجازه داده شد تا به طور آزادانه و در غیاب اشیاء، محیط اطراف خود را شناسایی کند. در مرحله‌ی آشناسازی (روز بعد)، دو جسم شبیه به هم (A + A) در

جسم جدید) (شکل ۱. الف). همان‌طور که در شکل ۱. الف نشان داده شده است، در زمان  $T_2$  در گروه‌های استرس حاد، میان‌مدت و مزمن، کاهش غیر معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد مشاهده گردید. همچنین در گروه‌های استرس حاد، میان‌مدت و مزمن، ایندکس تشخیص کاهش غیر معنی‌داری در مقایسه با گروه شاهد نشان داد (شکل ۱. ب).

### مدت زمان شناسایی جسم و ایندکس تشخیص (DI) در NOR

بر اساس نتایج در زمان کل شناسایی جسم در مرحله‌ی آشنایی ( $T_1 = A_1 + A_2$ ) و آزمون ( $T_2 = F + N$ ) تفاوت غیر معنی‌داری بین تمام گروه‌های تحت استرس در مقایسه با گروه شاهد وجود داشت (شکل ۲. الف). همان‌طور که در شکل ۲. الف نشان داده شده است، زمان  $T_2$  در گروه‌های استرس میان‌مدت و مزمن، کاهش معنی‌داری (به ترتیب  $P < 0/001$  و  $P < 0/050$ ) در مقایسه با گروه شاهد نشان داده است.

همچنین در گروه استرس میان‌مدت، کاهش معنی‌داری ( $P < 0/050$ ) در مدت زمان کامل شناسایی جسم در  $T_2$  در مقایسه با  $T_1$  مشاهده گردید (شکل ۲. الف) که خود نشان دهنده‌ی کاهش فعالیت حرکتی این گروه در مرحله‌ی آزمون می‌باشد. همچنین در گروه‌های استرس میان‌مدت ایندکس تشخیص، کاهش معنی‌داری ( $P < 0/050$ ) را در مقایسه با گروه شاهد نشان داد (شکل ۲. ب).

### ارزیابی سطح کورتیکواسترون سرم

بر اساس نتایج آزمون‌های ANOVA و Tukey سطوح کورتیکواسترون (CORT یا Corticosterone) در گروه‌های MS و CS افزایش معنی‌داری

در پایان آزمایش‌ها، در تمامی نمونه‌ها خون‌گیری از طریق قطع سر در بین ساعات ۱۷-۱۶ انجام گرفت. سپس سرم آن‌ها از نمونه‌های خون جمع‌آوری شد و توسط دستگاه سانتریفوژ (در مدت ۲۰ دقیقه و با دور ۶۰۰۰ rpm) تهیه گردید. سرم جهت سنجش هورمون کورتیکواسترون تا زمان آنالیز در  $80^\circ\text{C}$  در ویال نگهداری شد. هورمون کورتیکواسترون سرم توسط کیت کورتیکواسترون (DRG Co., Marburg, Germany) با روش ELISA (Enzyme-linked immunosorbent assay) اندازه‌گیری گردید.

تمامی نتایج به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار ارائه گردید. جهت بررسی اختلاف بین گروه‌ها، از آزمون آنالیز واریانس (ANOVA) یا Analysis of variance (ANOVA) و آزمون تکمیلی Tukey جهت بررسی اختلاف داخل گروهی، از آزمون  $t$  زوجی استفاده گردید.  $P < 0/050$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۹ (version 19, SPSS Inc., Chicago, IL) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

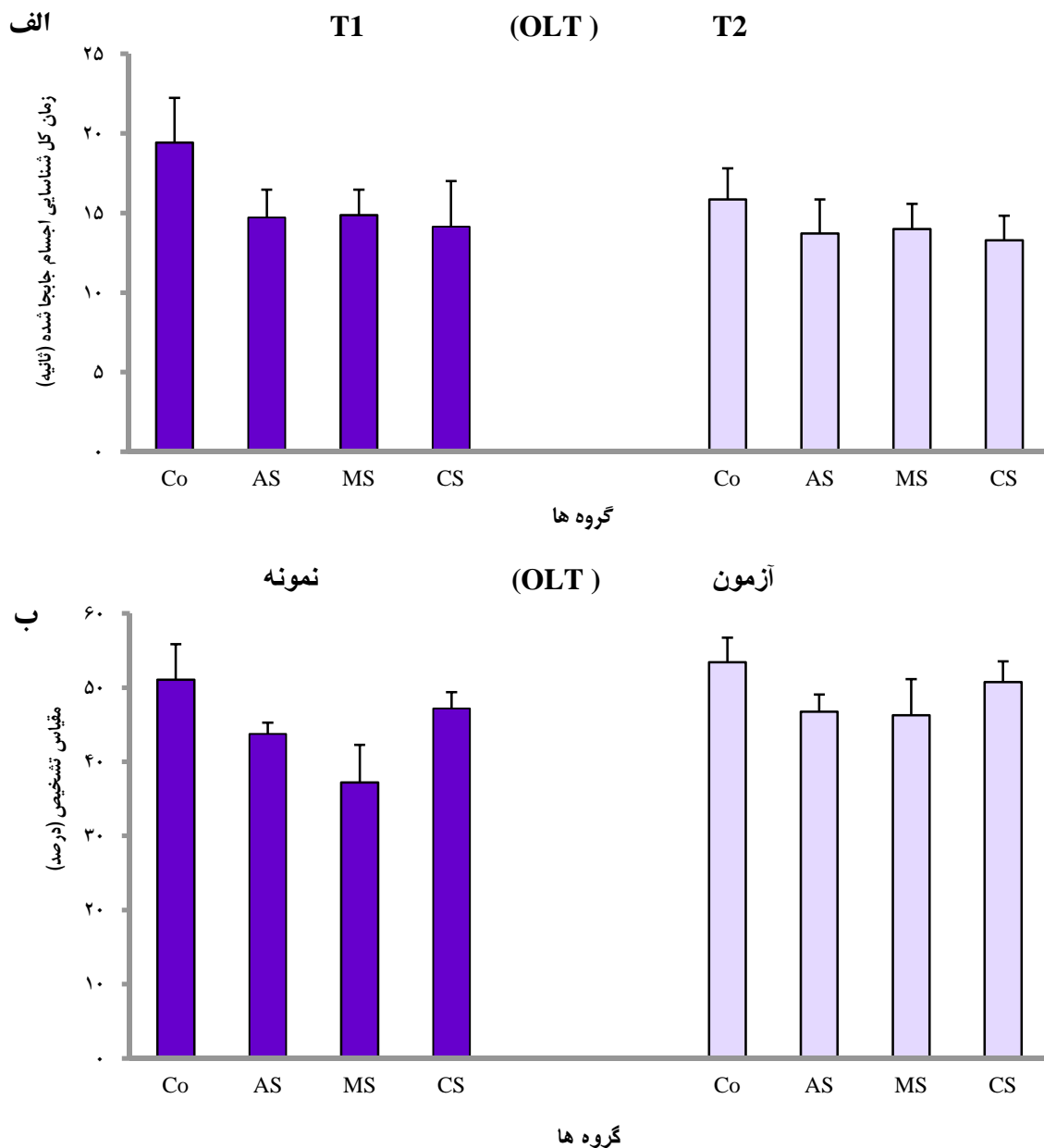
### یافته‌ها

#### مدت زمان شناسایی جسم و ایندکس تشخیص (DI) در OLT

بر اساس نتایج، در زمان کل شناسایی جسم در مرحله‌ی آشنایی ( $T_1 = A_1 + A_2$ ) و آزمون ( $T_2 = F + N$ ) تفاوت غیر معنی‌داری بین تمام گروه‌های تحت استرس در مقایسه با گروه شاهد وجود داشت ( $F =$  زمان جسم قدیم و  $N =$  زمان

همچنین استرس، هیچ افزایش معنی‌داری در سطح سرم CORT در گروه AS در مقایسه با گروه شاهد ایجاد نکرد (شکل ۳). نتایج نشان داد که مدت زمان‌های متفاوت استرس، می‌تواند تفاوت‌هایی در سطح سرم CORT ایجاد کند.

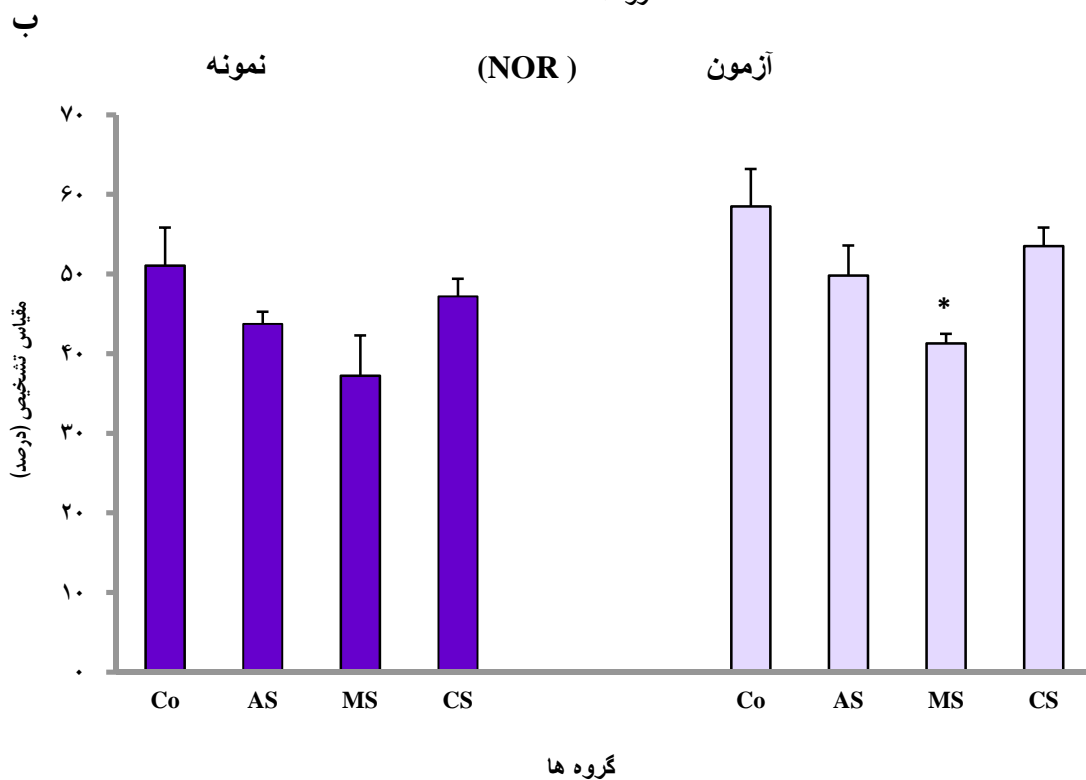
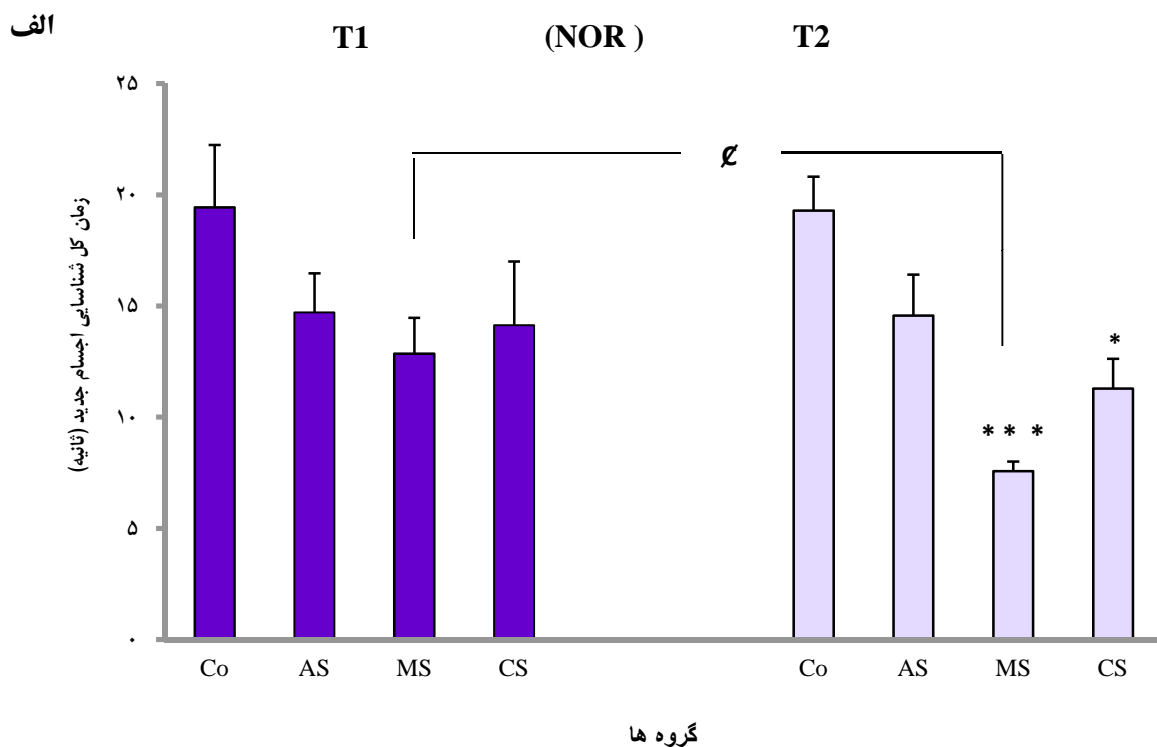
( $P < 0/010$  و  $P < 0/050$ ) را در مقایسه با گروه شاهد نشان داد (شکل ۳). همان‌طور که در شکل ۳ نشان داده شده است، سطح سرم CORT در گروه MS به طور معنی‌داری از بقیه‌ی گروه‌ها بالاتر بود.



شکل ۱. الف) مقایسه‌ی زمان کل شناسایی اجسام جابه‌جا شده برای مرحله‌ی آزمون و آشناسازی ( $T_1$  و  $T_2$ ) در آزمون رفتاری OLT (Object location test). ب) مقایسه‌ی درصد مقیاس تشخیص (DI یا Diagnostic index) مرحله‌ی آزمون برای تمام گروه‌های مورد مطالعه

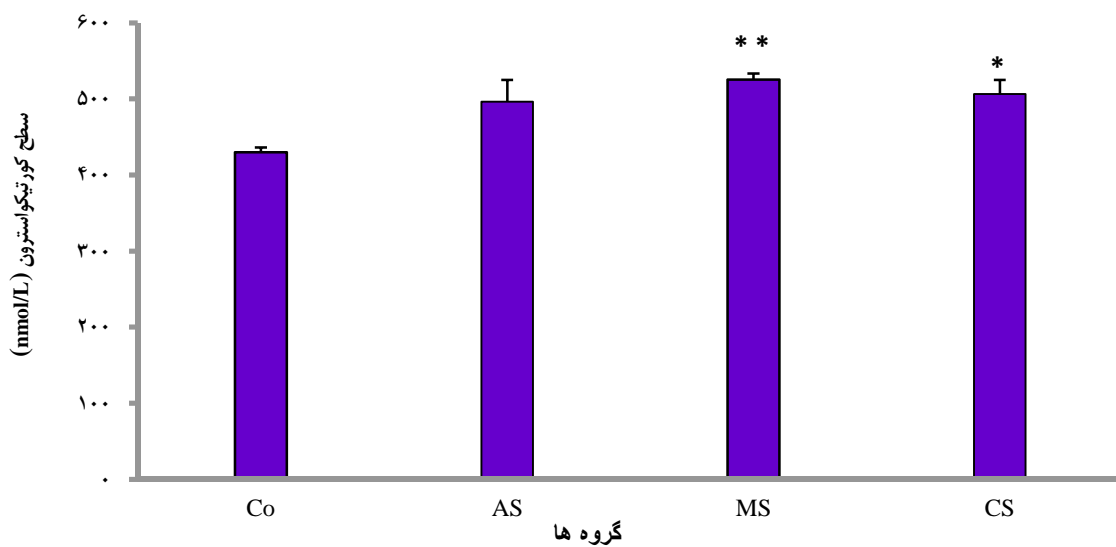
Co: Control; AS: Acute stress; MS: Mid stress; CS: Chronic stress





شکل ۲. الف) مقایسه‌ی زمان کل شناسایی اجسام جدید برای مرحله‌ی آزمون و آشناسازی ( $T_1$  و  $T_2$ ) در آزمون رفتاری NOR (Novel object recognition). ب) مقایسه‌ی درصد مقیاس تشخیص (DI یا Diagnostic index) مرحله‌ی آزمون برای تمام گروه‌های مورد مطالعه.  $P < 0/050$  و  $P < 0/001$  در مقایسه با گروه شاهد مرحله‌ی آزمون.  $P < 0/050$  در مقایسه با گروه مشابه در مرحله‌ی نمونه

Co: Control; AS: Acute stress; MS: Mid stress; CS: Chronic stress



شکل ۳. مقایسه‌ی سطح کورتیکواسترون (CORT یا Corticosterone) سرم گروه‌های مورد مطالعه.  $P < 0.05$  و  $P < 0.01$  در مقایسه با گروه شاهد

Co: Control; AS: Acute stress; MS: Mid stress; CS: Chronic stress

یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نیز همراستا با برخی مطالعات پیشین است (۲۵-۲۴، ۸).

همچنین تغییرات افزایشی سطح هورمون کورتیکواسترون سرم در استرس میان‌مدت و مزمن به خصوص در استرس میان‌مدت نیز تأییدی بر بروز تغییرات اختلال حافظه‌ی شناختی بود. بدین ترتیب، می‌توان پیشنهاد کرد که افزایش سطح CORT سرم یکی از مهم‌ترین عوامل ایجاد کننده‌ی اختلال در حافظه‌ی شناختی می‌باشد. Li و همکاران نیز نشان دادند که گلوکوکورتیکوئیدها نقش مضری در یادگیری و حافظه دارند (۲۶).

طبق نتایج به دست آمده، به نظر می‌رسد سطح هورمون‌های گلوکوکورتیکوئیدی در استرس میان‌مدت و مزمن، بیشتر از استرس حاد باشد. قابل توجه است که نتایج این تحقیق، مشابه گزارش‌های Yoon و همکاران، یک رابطه‌ی مهم بین مدت زمان استرس و تغییرات رفتاری را نشان می‌دهد (۲۷).

## بحث

در مطالعه‌ی حاضر، نتایج نشان دادند که مدت زمان‌های متفاوت استرس (حاد، میان‌مدت و مزمن) زمان کل شناسایی اجسام جابه‌جا شده در آزمون رفتاری OLT را به طور غیر معنی‌داری کاهش دادند. این خود حاکی از یک کاهش اندک در اختلال حافظه‌ی فضایی و فعالیت حرکتی است که در توافق با یافته‌های Gumuslu و همکاران بود (۲۳). به نظر می‌رسد که حافظه‌ی فضایی ارتباط کمتری با طول مدت زمان استرس القا شده دارد. در حالی که در گروه‌های استرس میان‌مدت و مزمن، به خصوص در استرس میان‌مدت، نقص حافظه‌ی شناختی عمده‌ای قابل مشاهده بود. احتمال می‌رود در شرایط استرس‌زا، مسیرها و هسته‌های عصبی، نوروترانسمیترهای واسطه و تغییر تعداد گیرنده‌های هورمون‌های کورتیکواستروئیدی در حافظه‌ی فضایی و شناختی، به گونه‌ای متفاوت درگیر می‌باشند که

حالی است که مطالعات پیشین نشان دادند که استرس در آزمون اجتنابی غیر فعال سبب کاهش حافظه می‌گردد (۲۴). این نتایج متضاد، می‌تواند در ارتباط با متغیرهای متفاوت مانند مدت زمان استرس، میزان استرس، جنس، سن، خصوصیات فردی و همچنین نوع آزمون‌های رفتاری باشد (۲).

قابل ذکر است که در مطالعه‌ی حاضر، از آزمون‌های رفتاری OLT و NOR استفاده گردید که در مطالعات انسانی نیز جهت بررسی حافظه‌های فضایی و شناختی مورد استفاده قرار می‌گیرند (۳۳-۳۴). این آزمون‌ها به هیچ محرک خارجی، پاداش و تنبیه احتیاج ندارند (۳۵، ۱۴).

در حالی که بسیاری آزمایش‌های رفتاری یادگیری و حافظه مانند آزمون اجتنابی غیر فعال و آزمون ماز آبی موریس، به طور معمول با درجاتی از استرس همراه هستند (۳۱-۳۰). از این رو در مطالعه‌ی حاضر، تنها هدف بررسی اثرات استرس سایکولوژیک و بدون القای هر گونه استرس جانبی ناشی از شوک در آزمون اجتنابی غیر فعال و یا ترس از آب در آزمون موریس بود. احتمال می‌رود که اثرات استرس بر تغییرات حافظه، وابسته به زمان‌بندی متفاوت استرس باشد.

در پایان، نتایج این مطالعه نشان داد که مدت زمان متفاوت استرس‌های سایکولوژیک، می‌تواند سبب بروز نتایج متفاوت در انواع حافظه‌ی درگیر (حافظه‌ی فضایی و شناختی) شود. همچنین استرس میان‌مدت (۶ ساعت در هر روز به مدت ۷ روز) مخرب‌ترین استرس روان‌شناختی بوده است. بنابراین، انجام تحقیقات بیشتری مانند بررسی تغییرات نوروترنسمیترها، گابا، گلوتامات و دیگر متغیرهای

همچنین برخی مطالعات نشان داده‌اند که سطوح متفاوت کورتیزول که توسط مدت زمان‌های متفاوت استرس ایجاد شده‌اند، باعث تأثیرات مختلف بر روی حافظه می‌شوند (۲۸، ۱۰).

در توافق با نتایج مطالعه‌ی حاضر، شواهدی وجود داشت که نشان می‌دهد به دنبال استرس میان‌مدت یا درمان با گلوکوکورتیکوئید به طور میان‌مدت در حافظه اختلال ایجاد می‌گردد (۸).

برخی گزارش‌ها نیز عنوان نموده‌اند که احتمال می‌رود هورمون‌های مربوط به استرس (آدرنالین و گلوکوکورتیکوئیدها) نقش اصلی را در تعدیل حافظه داشته باشند (۸). بنابراین در مطالعه‌ی حاضر، به نظر می‌رسد با روند و شرایط آزمایشگاهی پایه و یکسان، در بین زمان‌بندی‌های متفاوت استرس (۱، ۷ و ۲۱ روز)، القای استرس با مدت زمان ۷ روز (استرس میان‌مدت) مؤثرترین زمان جهت بروز اثرات مخرب آن بر تغییرات حافظه و سطح کورتیکواسترون سرم می‌باشد. گزارش‌های دیگر، تأثیر هورمون‌های استرس در اختلالات شناختی (فراموشی) را از طریق مکانیسم‌هایی مانند تغییرات گلوتامات، گیرنده‌ی NMDA (N-Methyl-D-aspartic acid)، TNF- $\alpha$  و IL- $\beta$  (Tumor necrosis factor-alpha) و IL-1 beta (Interleukin-1 beta) عنوان نموده‌اند (۲۹-۳۰).

از طرفی، Roozendaal و همکاران پیشنهاد کردند که هورمون‌های استرس، ممکن است واسطه‌ای برای تأثیرات استرس در جهت افزایش حافظه باشند (۳۱). همچنین مطالعات Azogu و همکاران نشان داد که استرس سبب افزایش حافظه در آزمون آبی موریس (Morris water maze test) و آزمون اجتنابی (Passive avoidance test) می‌گردد (۳۲). این در

قدردانی می‌گردد. این مقاله حاصل پایان نامه‌ی دوره‌ی کارشناسی ارشد هدی رنجبر به شماره‌ی ۳۹۳۶۰۳ در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است. بدین وسیله مراتب سپاسگزاری از مسؤولین این دانشگاه اعلام می‌گردد.

درگیر در مکانیسم حافظه در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد.

### تشکر و قدردانی

از کمک‌های ارزشمند جناب آقای دکتر علی نسیمی

### References

1. Selye H. The stress of life. New York, NY: McGraw-Hill; 1956.
2. Simoons VL, Istok E, Hyttinen S, Hirvonen A, Naatanen R, Tervaniemi M. Psychosocial stress attenuates general sound processing and duration change detection. *Psychophysiology* 2007; 44(1): 30-8.
3. Oei NY, Everaerd WT, Elzinga BM, van WellS, Bermond B. Psychosocial stress impairs working memory at high loads: an association with cortisol levels and memory retrieval. *Stress* 2006; 9(3): 133-41.
4. Maeng LY, Shors TJ. The stressed female brain: neuronal activity in the prelimbic but not infralimbic region of the medial prefrontal cortex suppresses learning after acute stress. *Front Neural Circuits* 2013; 7: 198.
5. Hall JE. Guyton and Hall textbook of medical physiology. 12<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2015.
6. Ulrich-Lai YM, Herman JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. *Nat Rev Neurosci* 2009; 10(6): 397-409.
7. McEwen BS. Stress, adaptation, and disease. Allostasis and allostatic load. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 840: 33-44.
8. Segev A, Ramot A, Akirav I. Stress hormones receptors in the amygdala mediate the effects of stress on the consolidation, but not the retrieval, of a non aversive spatial task. *PLoS One* 2012; 7(1): e29988.
9. Sandi C, Pinelo-Nava MT. Stress and memory: behavioral effects and neurobiological mechanisms. *Neural Plast* 2007; 2007: 78970.
10. Li S, Fan YX, Wang W, Tang YY. Effects of acute restraint stress on different components of memory as assessed by object-recognition and object-location tasks in mice. *Behav Brain Res* 2012; 227(1): 199-207.
11. Dayas CV, Buller KM, Day TA. Neuroendocrine responses to an emotional stressor: evidence for involvement of the medial but not the central amygdala. *Eur J Neurosci* 1999; 11(7): 2312-22.
12. Ogawa T, Mikuni M, Kuroda Y, Muneoka K, Mori KJ, Takahashi K. Periodic maternal deprivation alters stress response in adult offspring: potentiates the negative feedback regulation of restraint stress-induced adrenocortical response and reduces the frequencies of open field-induced behaviors. *Pharmacol Biochem Behav* 1994; 49(4): 961-7.
13. Rutten K, Reneerkens OA, Hamers H, Sik A, McGregor IS, Prickaerts J, et al. Automated scoring of novel object recognition in rats. *J Neurosci Methods* 2008; 171(1): 72-7.
14. Silvers JM, Harrod SB, Mactutus CF, Booze RM. Automation of the novel object recognition task for use in adolescent rats. *J Neurosci Methods* 2007; 166(1): 99-103.
15. Gaskin S, Tardif M, Cole E, Piterkin P, Kayello L, Mumby DG. Object familiarization and novel-object preference in rats. *Behav Processes* 2010; 83(1): 61-71.
16. Vago DR, Kesner RP. Disruption of the direct perforant path input to the CA1 subregion of the dorsal hippocampus interferes with spatial working memory and novelty detection. *Behav Brain Res* 2008; 189(2): 273-83.
17. Gerstein H, Hullinger R, Lindstrom MJ, Burger C. A behavioral paradigm to evaluate hippocampal performance in aged rodents for pharmacological and genetic target validation. *PLoS One* 2013; 8(5): e62360.
18. Dix SL, Aggleton JP. Extending the spontaneous preference test of recognition: evidence of object-location and object-context recognition. *Behav Brain Res* 1999; 99(2): 191-200.
19. Zhu F, Zheng Y, Ding YQ, Liu Y, Zhang X, Wu R, et al. Minocycline and risperidone prevent microglia activation and rescue behavioral deficits induced by neonatal intrahippocampal injection of lipopolysaccharide in rats. *PLoS One* 2014; 9(4): e93966.
20. Antunes M, Biala G. The novel object recognition memory: neurobiology, test

- procedure, and its modifications. *Cogn Process* 2012; 13(2): 93-110.
21. Carlini VP. The object recognition task: A new proposal for the memory performance study. In: Cao TP, editor. *Object recognition*. InTech; 2011. p. 27-42 [Online]. [cited 2011]; Available from: URL: <http://www.intechopen.com/books/object-recognition/the-object-recognition-task-a-new-proposal-for-the-memory-performance-study>
  22. Huang EY, Tsui PF, Kuo TT, Tsai JJ, Chou YC, Ma HI, et al. Amantadine ameliorates dopamine-releasing deficits and behavioral deficits in rats after fluid percussion injury. *PLoS One* 2014; 9(1): e86354.
  23. Gumuslu E, Mutlu O, Sunnetci D, Ulak G, Celikyurt IK, Cine N, et al. The Antidepressant Agomelatine Improves Memory Deterioration and Upregulates CREB and BDNF Gene Expression Levels in Unpredictable Chronic Mild Stress (UCMS)-Exposed Mice. *Drug Target Insights* 2014; 8: 11-21.
  24. Radahmadi M, Alaei H, Sharifi MR, Hosseini N. Effects of different timing of stress on corticosterone, BDNF and memory in male rats. *Physiol Behav* 2015; 139: 459-67.
  25. Lee MS, Kim YH, Lee BR, Kwon SH, Moon WJ, Hong KS, et al. Novel antidepressant-like activity of caffeic Acid phenethyl ester is mediated by enhanced glucocorticoid receptor function in the hippocampus. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014; 2014: 646039.
  26. Li MH, Tang JP, Zhang P, Li X, Wang CY, Wei HJ, et al. Disturbance of endogenous hydrogen sulfide generation and endoplasmic reticulum stress in hippocampus are involved in homocysteine-induced defect in learning and memory of rats. *Behav Brain Res* 2014; 262: 35-41.
  27. Yoon SH, Kim BH, Ye SK, Kim MH. Chronic non-social stress affects depressive behaviors but not anxiety in mice. *Korean J Physiol Pharmacol* 2014; 18(3): 263-8.
  28. Li M, Fu Q, Li Y, Li S, Xue J, Ma S. Emodin opposes chronic unpredictable mild stress induced depressive-like behavior in mice by upregulating the levels of hippocampal glucocorticoid receptor and brain-derived neurotrophic factor. *Fitoterapia* 2014; 98: 1-10.
  29. Radahmadi M, Shadan F, Karimian SM, Sadr SS, Nasimi A. Effects of stress on exacerbation of diabetes mellitus, serum glucose and cortisol levels and body weight in rats. *Pathophysiology* 2006; 13(1): 51-5.
  30. Roozendaal B, Griffith QK, Buranday J, De Quervain DJ, McGaugh JL. The hippocampus mediates glucocorticoid-induced impairment of spatial memory retrieval: dependence on the basolateral amygdala. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(3): 1328-33.
  31. Roozendaal B, Barsegyan A, Lee S. Adrenal stress hormones, amygdala activation, and memory for emotionally arousing experiences. *Prog Brain Res* 2008; 167: 79-97.
  32. Azogu I, de la Tremblaye PB, Dunbar M, Lebreton M, LeMarec N, Plamondon H. Acute sleep deprivation enhances avoidance learning and spatial memory and induces delayed alterations in neurochemical expression of GR, TH, DRD1, pCREB and Ki67 in rats. *Behav Brain Res* 2015; 279: 177-90.
  33. Ennaceur A. One-trial object recognition in rats and mice: methodological and theoretical issues. *Behav Brain Res* 2010; 215(2): 244-54.
  34. Ennaceur A, Michalikova S, Bradford A, Ahmed S. Detailed analysis of the behavior of Lister and Wistar rats in anxiety, object recognition and object location tasks. *Behav Brain Res* 2005; 159(2): 247-66.
  35. Ennaceur A, Delacour J. A new one-trial test for neurobiological studies of memory in rats. 1: Behavioral data. *Behav Brain Res* 1988; 31(1): 47-59.

## Effect of Different Durations of Stress on Spatial and Cognitive Memory in Male Rats

Hoda Ranjbar<sup>1</sup>, Maryam Radahmadi PhD<sup>2</sup>, Hojjatallah Alaei PhD<sup>3</sup>, Parham Reisi PhD<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Recent data have implicated stress as a risk factor in the development of neuropsychological disorders that impairs memory. Stress has different complex effects on memory. In other words, stress can increase or decrease the memory or has no effect on it. This study investigated different timing effects of stress on cognitive and spatial memory.

**Methods:** In this study, 28 male Wistar rats were divided into four groups of 7, control, acute stress, middle stress, and chronic stress. Restraint stress was used to induce stress. In addition, memory function was evaluated via the novel object recognition (NOR) and object location (OLT) tests for estimating cognitive and spatial memory. At the end of the study, serum corticosterone levels were measured via enzyme-linked immunoassay (ELISA).

**Findings:** In middle and chronic stress groups, the object exploration times during the NOR test session were significantly lower than control group ( $P < 0.001$  and  $P < 0.05$ , respectively). There were no significant decreases in the time of object exploration during the test session of OLT task in all stressed groups compared to the control group. Corticosterone levels were significantly increased in middle and chronic stress groups compared to the control group ( $P < 0.01$  and  $P < 0.05$ , respectively).

**Conclusion:** Data correspond that chronic and especially middle stress impaired cognitive memory. Therefore, middle stress was the most deleterious stress model. On the other hand, acute, middle and chronic stress did not impair spatial memory in the OLT task. Therefore, different duration of stress was one of the most important factors in causing cognitive memory impairment.

**Keywords:** Stress, Cognitive memory, Spatial memory, Corticosterone, Rat

**Citation:** Ranjbar H, Radahmadi M, Alaei H, Reisi P. **Effect of Different Durations of Stress on Spatial and Cognitive Memory in Male Rats.** J Isfahan Med Sch 2014; 32(309): 1933-43

1- MSc Student, Department of Physiology, School of Medicine AND Student research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2-Assistant Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

4- Associate Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

**Corresponding Author:** Maryam Radahmadi PhD, Email: m\_radahmadi@med.mui.ac.ir

## اثر رب انار بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲

دکتر فریده شیشه‌بر<sup>۱</sup>، دکتر مجید محمدشاهی<sup>۲</sup>، دکتر مهرنوش ذاکرکیش<sup>۳</sup>، دکتر آزاده ساکی<sup>۴</sup>، فاطمه شیرانی<sup>۵</sup>،  
دکتر مهدی زارعی<sup>۶</sup>، مریم زارع<sup>۷</sup>

### مقاله کوتاه

#### چکیده

**مقدمه:** بر اساس مطالعات موجود، مصرف انار در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌تواند باعث بهبود قند خون و پروفایل چربی شود. اما نتایج بررسی‌های انجام شده در این زمینه، متناقض می‌باشد. هدف پژوهش حاضر، بررسی تأثیر رب انار بر سطح قند خون، پروفایل لیپیدی، فشار خون و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بود.

**روش‌ها:** این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی نیمه تجربی بود که با مشارکت ۴۰ بیمار مبتلا به دیابت نوع ۲ کلینیک دیابت بیمارستان گلستان اهواز در طول سال ۱۳۹۲ انجام گرفت. برای اندازه‌گیری قند خون، پروفایل چربی و ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم، نمونه‌ی خون ناشتای افراد در ابتدا و بعد از ۴ هفته مداخله گرفته شد.

**یافته‌ها:** میانگین سنی افراد مورد مطالعه  $46/9 \pm 8/3$  سال بود. سطح HDL-C (High density lipoprotein-cholesterol) بعد از مداخله به طور معنی‌داری افزایش یافت. مصرف رب انار پس از ۴ هفته موجب افزایش معنی‌داری در ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی (Total antioxidant capacity) TAC شد. در پایان هفته‌ی چهارم، تغییرات معنی‌داری در سطح فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، تری‌گلیسرید و (Low density lipoprotein-cholesterol) LDL-C مشاهده نشد.

**نتیجه‌گیری:** مصرف رب انار سبب بهبود HDL-C و TAC در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌شود. این نتایج می‌تواند به پلی‌فنل‌های موجود در انار مرتبط باشد. انجام مطالعات با طراحی قوی‌تر و حجم نمونه‌ی بیشتر ضرورت دارد.

**واژگان کلیدی:** دیابت نوع ۲، پروفایل لیپیدی، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی، انار

**ارجاع:** شیشه‌بر فریده، محمدشاهی مجید، ذاکرکیش مهرنوش، ساکی آزاده، شیرانی فاطمه، زارعی مهدی، زارع مریم. اثر رب انار بر عوامل خطر

بیماری‌های قلبی - عروقی در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۳؛ ۳۲ (۳۰۹): ۱۹۵۳-۱۹۴۴

۱- استادیار، گروه تغذیه، مرکز تحقیقات تغذیه و بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۲- دانشیار، گروه تغذیه، مرکز تحقیقات هیپرلیپیدمی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۳- استادیار، گروه غدد و متابولیسم، پژوهشکده سلامت، مرکز تحقیقات دیابت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۴- استادیار، گروه آمار زیستی و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۵- دانشجوی دکتری، گروه تغذیه، مرکز تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

۶- دانشیار، گروه بهداشت مواد غذایی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران

۷- کارشناس ارشد، گروه علوم تغذیه، دانشکده پیراپزشکی، واحد بین‌الملل اروند، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

## مقدمه

بیماری دیابت نوع ۲ که بیش از ۹۰ درصد از موارد دیابت را شامل می‌شود، به عنوان یکی از مشکلات مهم بهداشتی در جهان مطرح است. پیش‌بینی می‌شود که جمعیت بیماران مبتلا به دیابت در جهان تا سال ۲۰۳۰ به بیش از ۳۰۰ میلیون نفر برسد (۱). در ایران نیز بیش از ۸ درصد از جمعیت مبتلا به این بیماری می‌باشند (۲). بیماری دیابت نوع ۲ که با هیپرگلیسمی و مقاومت به انسولین مشخص می‌شود، یکی از عوامل مهم بیماری‌های قلبی-عروقی به شمار می‌رود (۳).

علاوه بر آن، دیس‌لیپیدمی، فشار خون بالا و استرس اکسیداتیو از جمله اختلالاتی هستند که خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در مبتلایان به دیابت را افزایش می‌دهند. بنابراین کنترل این اختلالات که جزء پروتکل درمانی بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ می‌باشند، برای کاهش خطر بیماری‌های قلبی-عروقی ضروری است (۳). اگر چه داروهای مختلفی به این منظور تجویز می‌شوند، اما به دلیل اثرات جانبی این داروها، استفاده از گیاهان و مواد غذایی که بتواند در کاهش اختلالات مرتبط با دیابت مؤثر باشد، مورد توجه قرار گرفته است.

انار با نام علمی *Punica granatum L. Punicaceae* از میوه‌های بومی ایران می‌باشد و قرن‌ها است که برای پیشگیری و درمان انواع اختلالات و بیماری‌ها استفاده می‌گردد (۴). میوه‌ی انار حاوی ترکیبات فنلی متعدد از جمله فلاونوئیدها و آنتوسیانین‌ها می‌باشد و خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی و ضد سرطانی آن در مطالعات مختلف بررسی شده است (۵). آب انار که از مهم‌ترین محصولات میوه‌ی انار است، حاوی بسیاری از ترکیبات مفید می‌باشد و در بین آب

میوه‌های غنی از پلی‌فنل، دارای بیشترین خاصیت آنتی‌اکسیدانی است (۶).

شواهد علمی موجود نشان دهنده‌ی اثرات مفید آب انار بر سطح قند خون، سطوح سرمی لیپیدها و فشار خون در بیماران مبتلا به دیابت و افراد مبتلا به فشار خون بالا می‌باشد (۷). آب انار تغلیظ شده که گاهی کنسانتره‌ی آب انار نامیده می‌شود، یکی از محصولات تهیه شده از آب انار است که به عنوان یک افزودنی سنتی در ایران در تهیه‌ی غذا مورد استفاده قرار می‌گیرد. مطالعات انجام شده در زمینه‌ی بررسی اثرات مصرف رب انار در بیماران مبتلا به دیابت، نتایج متفاوتی را گزارش کرده‌اند. در مطالعه‌ی اسماعیل‌زاده و همکاران، کاهش کلسترول توتال و LDL-C (Low density lipoprotein-cholesterol) با مصرف ۴۰ g رب انار به مدت ۸ هفته گزارش شد (۸). در حالی که در مطالعه‌ی رشیدی و همکاران، پس از ۳ ماه مصرف روزانه‌ی ۴۵ g رب انار، تغییر معنی‌داری در سطح لیپیدهای سرم بیماران مبتلا به دیابت مشاهده نگردید (۹).

با توجه به اندک بودن مطالعات و تفاوت نتایج گزارش شده، در مطالعه‌ی حاضر اثرات مصرف رب انار بر سطح قند خون، پروفایل لیپیدی و فشار خون، به عنوان عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی، در بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ بررسی شد.

## روش‌ها

این مطالعه، یک پژوهش نیمه تجربی از نوع کارآزمایی بالینی قبل و بعد بود. برای انتخاب افراد مورد نظر، پرونده‌های بیماران مبتلا به دیابت موجود در بیمارستان گلستان اهواز بررسی شد. افرادی که دارای پرونده‌ی



کرست در حالت بازدم گرفته شد و دور باسن در منطقه با بزرگ‌ترین محیط با استفاده از متر نواری اندازه‌گیری گردید. نمایه‌ی توده‌ی بدن و نسبت دور کمر به دور باسن (Waist to hip ratio یا WHR) برآورد گردید.

فشار خون سیستولیک و دیاستولیک افراد نیز قبل و بعد از مداخله و هر زمان یک بار در حالت نشسته بر روی صندلی و در شرایط بدون استرس با فشارسنج عقربه‌ای اندازه‌گیری و ثبت شد.

فرم ثبت غذایی سه روزه قبل و در طول مطالعه توسط افراد مورد مطالعه تکمیل گردید. نحوه‌ی تکمیل فرم ثبت غذایی با استفاده از کتاب آلبوم تصاویر مواد غذایی کامل شد. از افراد شرکت‌کننده خواسته شد فعالیت بدنی خود را در قبل و طول مطالعه گزارش کنند.

رب انار به میزان مصرف یک هفته در شیشه‌های ۳۵۰ g در اختیار افراد قرار گرفت و از افراد خواسته شد که بطری‌ها را در جای خنک و تاریک نگهداری کنند. توضیحات لازم روی برچسب شیشه‌ها نوشته شد. به هر فرد، یک پیمانه معادل ۲۵ g داده شد.

از آن‌ها خواسته شد که ۲۵ g از رب انار را همراه با نهار و ۲۵ g را همراه با شام مصرف نمایند. هر هفته با افراد شرکت‌کننده تماس گرفته می‌شد و در مورد تکمیل پرسش‌نامه‌ها و مصرف رب انار توضیحات لازم داده می‌شد. از افراد خواسته شد تمام شیشه‌های مصرف شده را در پایان هر هفته تحویل دهند تا میزان پذیرش و مصرف آن‌ها مورد محاسبه قرار گیرد.

ارزیابی بیوشیمیایی: نمونه‌ی خون سیاهرگی پس از ۱۲ ساعت ناشتا بودن، برای اندازه‌گیری سطح

فعال بودند، انتخاب و در یک تماس تلفنی وضعیت آزمایش‌های جدید از افراد سؤال شد و معیارهای ورود به مطالعه در آن‌ها بررسی گردید. موضوع مورد مطالعه و اهداف تحقیق برای افراد توضیح داده شد و به آن‌ها یادآوری شد که مقدار مصرفی رب انار، اثر سوئی بر سلامت آن‌ها ندارد و افراد از این حق برخوردارند که در صورت عدم تمایل به همکاری در طول تحقیق از مطالعه خارج شوند.

در نهایت، این مطالعه بر روی ۴۰ فرد مبتلا به دیابت با میانگین سن ۶۰-۲۵ سال در سال ۱۳۹۲ انجام شد. معیارهای ورود به مطالعه، قند خون بین ۱۸۰-۱۲۰، عدم استفاده از ویتامین‌ها و مکمل‌ها، عدم ابتلا به بیماری‌های کبدی، کلیوی، انفارکتوس میوکارد، عدم استفاده از داروهای حاوی استروژن یا پروژسترون، انسولین و عدم مصرف دخانیات بودند. معیارهای خروج از مطالعه، تغییر در مقدار داروی مصرفی و عدم تمایل به ادامه‌ی همکاری بودند.

افراد مورد مطالعه در تماس تلفنی و ارسال پیامک از روز و زمان و شرایط خون‌گیری مطلع شدند و با آگاهی کامل و بعد از تکمیل فرم رضایت‌نامه‌ی کتبی وارد مطالعه شدند. در ابتدای مطالعه، خصوصیات دموگرافیک کلیه‌ی افراد شرکت‌کننده شامل سن، جنس، سابقه‌ی بیماری، نوع و مقدار داروهای مصرفی از طریق مصاحبه‌ی حضوری از بیماران دریافت شد.

اندازه‌گیری وزن با ترازوی Seca و با دقت ۱۰۰ g با حداقل لباس و بدون کفش انجام شد و قد با استفاده از قدسنج متصل به ترازو و با دقت ۰/۵ cm بدون کفش اندازه‌گیری شد. اندازه‌ی دور کمر با استفاده از متر نواری بین آخرین دنده و سرایلیاک

پارامترهای مورد نظر در شروع و بعد از ۴ هفته مداخله گرفته شد. نمونه‌های خون گرفته شده در بیمارستان گلستان اهواز در لوله‌های آزمایش ۱۰ ml شیشه‌ای جمع‌آوری شد و با جعبه‌ی یخی به مرکز دیابت منتقل شد. از هر فرد، ۱۰ cc خون گرفته شد. نمونه‌های خون سانتریفوژ شد و در دمای  $70^{\circ}\text{C}$  - نگهداری شد.

قد خون ناشتا با استفاده از کیت آزمایشگاهی (شرکت پارس آزمون، تهران، ایران) روش آنزیمی گلوکز اکسیداز و با استفاده از دستگاه اتوانالایزر (Abbott model Alcyon ۳۰۰، USA) اندازه‌گیری شد. سطح تری‌گلیسرید، کلسترول تام و HDL-C (High density lipoprotein- cholesterol) با روش رنگ‌سنجی با کیت تجاری شرکت پارس آزمون، با استفاده از دستگاه اتوانالایزر اندازه‌گیری شد. غلظت سرمی LDL-C با استفاده از فرمول Friedewald محاسبه شد. میزان پلی‌فنل موجود در نمونه‌ی رب انار با روش اسپکتروفتومتری اندازه‌گیری شد که میزان آن در ۱۰۰ g رب انار برابر ۶ mg بود. کل انرژی روزانه‌ی دریافت درشت مغذی‌ها و ریز مغذی‌ها با استفاده از نرم‌افزار Nutrition ۴ برآورد شد. سطح فعالیت فیزیکی با استفاده از ضریب MET (Metabolic equivalent) محاسبه شد.

### یافته‌ها

توزیع جنسی افراد مورد مطالعه، به طور تقریبی یکسان و شامل ۲۱ زن و ۱۹ مرد بود. میانگین سنی افراد  $46/9 \pm 8/3$  سال بود. در طول مدت مطالعه، ۹ نفر به دلیل مصرف ناکافی رب انار و مشکلات گوارشی از مطالعه خارج شدند و در نهایت، این پژوهش با ۳۱ نفر به پایان رسید. بر اساس ثبت غذایی ۳ روزه‌ی افراد، دریافت انرژی، کربوهیدرات، پروتئین، چربی، اسیدهای چرب اشباع شده (SFA یا Saturated fatty acids)، اسیدهای چرب غیر اشباع (MUFAs یا Monounsaturated fatty acids)، اسیدهای چرب چند غیر اشباع (PUFAs یا Polyunsaturated fatty acids)، کلسترول در رژیم غذایی افراد در طول مطالعه تفاوت معنی‌داری نشان نداد (جدول ۱). فعالیت فیزیکی به صورت Kcal-hour/day محاسبه گردید و تغییر معنی‌داری در فعالیت فیزیکی افراد در طول مدت مطالعه مشاهده نشد.

بر اساس یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، مصرف رب انار سبب افزایش معنی‌دار کلسترول، HDL-C و TAC (Total antioxidant capacity) گردید (جدول ۲).

پژوهش حاضر توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اهواز با کد ۹۲۱۴-B-۱۳۹۲.۱۴۸. Ajums: Rec تصویب شد و در پایگاه کارآزمایی‌های بالینی ایران با شماره‌ی IRCT۲۰۱۳۰۹۱۶۱۴۶۸۰N۱ به ثبت رسید.

تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها: آنالیز با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۷

جدول ۱. میانگین  $\pm$  انحراف معیار انرژی، درشت مغذی‌ها و برخی ریز مغذی‌های دریافتی در ابتدا و انتهای مداخله

متغیرها	ابتدا	انتها	مقدار P*
انرژی (Kcal/day)	2105/56 $\pm$ 583/99	1985/27 $\pm$ 360/35	0/30
کربوهیدرات (g/day)	319/34 $\pm$ 103/31	310/34 $\pm$ 76/33	0/66
پروتئین (g/day)	76/37 $\pm$ 25/50	73/09 $\pm$ 14/70	0/52
چربی (g/day)	60/92 $\pm$ 20/40	52/80 $\pm$ 13/30	0/08
اسیدهای چرب اشباع (g/day)	15/03 $\pm$ 5/89	13/37 $\pm$ 3/62	0/24
اسیدهای چرب تک غیر اشباع (g/day)	15/68 $\pm$ 5/59	14/44 $\pm$ 3/95	0/36
اسیدهای چرب غیر اشباع با چند پیوند دوگانه (g/day)	21/66 $\pm$ 9/04	18/44 $\pm$ 6/50	0/12
قندهای ساده (g/day)	54/36 $\pm$ 24/96	52/23 $\pm$ 31/70	0/68
کلسیم (mg/day)	769/13 $\pm$ 247/24	680/39 $\pm$ 327/51	0/28
منیزیم (mg/day)	222/35 $\pm$ 110/53	198/49 $\pm$ 66/08	0/34
معادل متابولیک (Kcal/h)	2492/41 $\pm$ 578/51	2526/33 $\pm$ 583/85	0/56

\*از آزمون t زوجی برای مقایسه‌ی تغییرات قبل و بعد از مداخله استفاده شد

جدول ۲. میانگین  $\pm$  خطای معیار فشار خون و شاخص‌های بیوشیمیایی افراد در ابتدا و انتهای مداخله

متغیرها	ابتدا	انتها	مقدار P*
قند خون ناشتا (mg/dl)	143/61 $\pm$ 7/22	140/77 $\pm$ 6/31	0/690
تری‌گلیسرید (mg/dl)	132/29 $\pm$ 17/37	145/19 $\pm$ 10/26	0/360
کلسترول (mg/dl)	161/09 $\pm$ 5/85	170/29 $\pm$ 5/84	0/030
HDL-C (mg/dl)	42/19 $\pm$ 1/27	43/90 $\pm$ 1/45	0/020
LDL-C (mg/dl)	94/57 $\pm$ 4/41	98/81 $\pm$ 4/56	0/170
فشار خون سیستولی (mg/dl)	122/25 $\pm$ 3/37	119/32 $\pm$ 3/42	0/120
فشار خون دیاستولی (mmHg)	82/70 $\pm$ 2/08	80/70 $\pm$ 1/78	0/120
ظرفیت آنتی‌اکسیدانی سرم ( $\mu$ m/lit)	381/88 $\pm$ 20/54	150/1 $\pm$ 146/09	0/001

\*از آزمون t زوجی برای مقایسه‌ی تغییرات قبل و بعد از مداخله استفاده شد

HDL-C: High density lipoprotein- cholesterol; LDL-C: Low density lipoprotein- cholesterol

انجام شده توسط رشیدی و همکاران، مصرف ۴۵ g رب انار به مدت ۳ ماه تغییر معنی‌داری در قند خون ناشتا و هموگلوبین A1c بیماران مبتلا به دیابت ایجاد نکرد (۹). با این حال، در یک تحقیق دیگر، مصرف ۲۰۰ ml آب انار به مدت ۶ هفته با کاهش قابل توجه قند خون ناشتای بیماران مبتلا به دیابت همراه بود (۱۱). شواهد علمی توسط مطالعات In vitro نیز نشان می‌دهد که ترکیبات انار دارای خواص ضد

## بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان می‌دهد که مصرف روزانه‌ی ۵۰ g رب انار به مدت ۴ هفته، اثری بر قند خون ناشتای بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲ نداشت. این یافته موافق با نتایج بسیاری از آزمایش‌های بالینی است که اثرات آب انار یا آب انار تغلیظ شده بر پارامترهای قند خون افراد مبتلا به دیابت را بررسی کرده‌اند (۹-۱۰). همچنین در یک مطالعه‌ی مشابه

دیابتی می‌باشند (۱۱).

بنابراین به نظر می‌رسد که مصرف آب انار یا رب انار توسط بیماران مبتلا به دیابت نوع ۲، که به طور معمول از خوردن آب میوه‌های حاوی قند اجتناب می‌کنند، اثری بر سطح گلوکز خون ندارد.

نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر نشان داد که مصرف رب انار، سطح سرمی کلسترول تام و HDL-C را افزایش می‌دهد، اما هیچ تأثیری بر سطح تری‌گلیسرید سرم ندارد. این نتایج، موافق با یافته‌های اکثر مطالعات قبلی است که نشان داده‌اند مصرف آب انار تغییری در سطح تری‌گلیسرید سرم بیماران مبتلا به دیابت ایجاد نکرده است (۱۳-۱۲، ۹، ۷). اما مطالعات قبلی در خصوص اثرات آب انار و رب انار بر کلسترول خون نتایج مختلفی را گزارش کرده‌اند. در بسیاری از این مطالعات، تغییر قابل توجهی در سطح کلسترول خون با مصرف آب انار یا رب انار مشاهده نشده است (۱۳، ۹).

با این حال، کاهش معنی‌دار TC و LDL-C پس از ۶ هفته مصرف ۲۰۰ ml آب انار (۱۴) و ۸ هفته مصرف ۴۰ g رب انار (۸) در بیماران مبتلا به دیابت و هیپرلیپیدمی مشاهده شده است. پروفایل لیپیدی بیماران شرکت کننده در پژوهش حاضر در محدوده‌ی طبیعی بود. بنابراین به نظر می‌رسد که اثرات آب انار در کاهش کلسترول خون به احتمال به سطوح بالاتر TC و LDL-C بیماران مورد بررسی و یا مدت زمان مداخله در این مطالعات مربوط می‌باشد.

در مطالعه‌ی حاضر، غلظت سرمی TC به طور معنی‌داری پس از مصرف رب انار افزایش یافت. از آن جا که این افزایش با افزایش معنی‌دار سطح HDL-C همراه بود، می‌توان نتیجه گرفت که افزایش

TC مشاهده شده در این مطالعه، به دلیل افزایش غلظت HDL-C بوده است. همسو با این نتیجه، افزایش سطح HDL-C پس از مصرف آب انار در بیماران مبتلا به بیماری کبد چرب غیر الکلی نیز گزارش شده است (۱۵). با این حال، در دیگر مطالعات مشابه هیچ تغییر معنی‌داری در سطح HDL-C سرم گزارش نشده است. گرچه مکانیسم این افزایش به طور کامل مشخص نشده است، اما به نظر می‌رسد که پلی‌فنل‌ها از طریق فعالیت آنتی‌اکسیدانی می‌توانند ذرات HDL-C را از اکسیداسیون و کاتابولیزه شدن محافظت کنند و باعث افزایش آن گردند (۱۸-۱۶). نتایج در خصوص اثرات آب انار و رب انار بر پروفایل لیپیدی بیماران مبتلا به دیابت همچنان متناقض است. اما در مجموع، به نظر می‌رسد که مصرف آب انار و رب انار اثرات مفیدی بر پروفایل لیپیدی بیماران مبتلا به دیابت و هیپرلیپیدمی داشته باشد.

اثرات مواد غذایی غنی از فلاونوئیدها بر کاهش فشار خون در افراد مبتلا به فشار خون بالا گزارش شده است (۱۹).

اما در مطالعه‌ی حاضر، بعد از مداخله با رب انار، تغییر معنی‌داری در فشار خون مشاهده نشد. همسو با این نتایج، در مطالعه‌ی اسماعیل‌زاده و همکاران نیز مصرف رب انار به مدت ۸ هفته توسط افراد مبتلا به دیابت نوع ۲ که فشار خون طبیعی داشتند، تغییر معنی‌داری در فشار خون آن‌ها ایجاد نکرد (۸). یافته‌ی حاضر در تضاد با نتیجه‌ی یک کارآزمایی بالینی است که در آن، کاهش فشار خون پس از دو هفته مصرف آب انار در بیماران مبتلا به دیابت گزارش شده است (۲۰). به علاوه، اثرات مفید آب انار

در کاهش فشار خون و فعالیت آنزیم مبدل آنژیوتانسین (ACE یا Angiotensin-converting enzyme) در افراد مبتلا به فشار خون بالا در مطالعات دیگری نیز مشاهده شده است (۲۲-۲۱، ۱۹).

دلایل این اختلاف را می‌توان به ویژگی‌های بیماران نسبت داد. در مطالعه‌ی حاضر، فشار خون بیماران در محدوده‌ی طبیعی بود و به نظر می‌رسد به همین دلیل، رب انار مصرفی که حاوی مقادیر قابل توجهی از پلی‌فنل‌ها بود (۶/۳ mg/۱۰۰ g) اثری بر فشار خون نداشت.

استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی در بیماران مبتلا به دیابت بالا است. بنابراین، استفاده از مکمل‌های آنتی‌اکسیدان مانند پلی‌فنل‌ها علاوه بر داروهای معمول برای این بیماران مفید می‌باشد. خواص این ترکیبات فنلی در مهار رادیکال‌های آزاد و مهار اکسیداسیون چربی به خوبی در مطالعات *In vitro* مشخص شده است. در مطالعه‌ی حاضر، افزایش قابل توجهی در TAC مشاهده شد. همگام با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، مصرف روزانه‌ی ۱۰۰ g میوه‌ی انار به مدت ۱۰ روز در میان افراد سالم (۲۳) و همچنین مصرف روزانه‌ی ۱۰۰ ml آب انار به مدت ۲ هفته در نوجوانان (۲۳) و مصرف ۴ هفته آب انار در افراد سالمند، منجر به افزایش قابل توجهی در TAC سرم گردید (۲۴).

از آن جا که در مطالعه‌ی حاضر رژیم غذایی بیماران در طول مطالعه تغییر نکرده بود، افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی پلاسما را می‌توان به پلی‌فنل‌های رب انار مصرفی نسبت داد. چندین ترکیب فنولیک مانند آنتوسیانین‌ها، Cyanins،

Punicalagins، اسید Ellagic و تانن قابل هیدرولیز در آب انار شناسایی شده‌اند. با توجه به اثرات این ترکیبات در مهار رادیکال‌های آزاد و جلوگیری از اکسیداسیون چربی، استفاده از غذاهای غنی از پلی‌فنل، برای بیماران مبتلا به دیابت پیشنهاد شده است (۲۵).

به علاوه، گزارش شده است که ظرفیت آنتی‌اکسیدانی آب انار بسیار بیشتر از آب دیگر میوه‌های غنی از پلی‌فنل از جمله بلوبری و انگور می‌باشد (۲۶).

در مطالعه‌ی حاضر تغییرات MDA (Malondialdehyde) در پلاسما به عنوان یک نشانگر استرس اکسیداتیو و پراکسیداسیون لیپیدی اندازه‌گیری نشد. با این حال، مطالعات قبلی نشان داده‌اند که مصرف روزانه‌ی پلی‌فنل‌های انار به مدت ۴ هفته به میزان قابل توجهی MDA و پراکسیداسیون لیپیدی در بیماران مبتلا به دیابت را کاهش داده است (۲۴). این نتایج نشان می‌دهد که مصرف رب انار باعث بهبود وضعیت اکسیداتیو بیماران مبتلا به دیابت می‌گردد. با این حال، تأیید بیشتر این نتایج نیاز به مطالعات بعدی دارد.

نداشتن گروه شاهد و کوتاه بودن طول مداخله، از محدودیت‌های این مطالعه می‌باشند؛ اما کنترل و پیگیری بیماران از نظر عدم تغییر برنامه‌ی غذایی و فعالیت‌های فیزیکی از نقاط قوت آن هستند. به علاوه، این مطالعه به بررسی اثر یکی از محصولات غذایی ایرانی که به طور معمول در تهیه‌ی غذا استفاده می‌شود، پرداخته است. در مجموع، رب انار اثرات مفیدی بر عوامل خطر بیماری‌های قلبی-عروقی در بیماران مبتلا به دیابت دارد.

## تشکر و قدردانی

پژوهش حاضر نتیجه‌ی بخشی از پایان‌نامه‌ی خانم مریم زارع دانشجوی کارشناسی ارشد رشته‌ی علوم تغذیه واحد اروند می‌باشد. به این وسیله از معاونت

توسعه‌ی پژوهش و فناوری دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز جهت حمایت مالی این طرح و تمام افراد شرکت کننده در این مطالعه قدردانی می‌گردد.

## References

1. Wild S, Roglic G, Green A, Sicree R, King H. Global prevalence of diabetes: estimates for the year 2000 and projections for 2030. *Diabetes Care* 2004; 27(5): 1047-53.
2. Haghdoost AA, Rezazadeh-Kermani M, Sadghirad B, Baradaran HR. Prevalence of type 2 diabetes in the Islamic Republic of Iran: systematic review and meta-analysis. *East Mediterr Health J* 2009; 15(3): 591-9.
3. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998; 339(4): 229-34.
4. Ismail T, Sestili P, Akhtar S. Pomegranate peel and fruit extracts: a review of potential anti-inflammatory and anti-infective effects. *J Ethnopharmacol* 2012; 143(2): 397-405.
5. Viladomiu M, Hontecillas R, Lu P, Bassaganya-Riera J. Preventive and prophylactic mechanisms of action of pomegranate bioactive constituents. *Evid Based Complement Alternat Med* 2013; 2013: 789764.
6. Basu A, Penugonda K. Pomegranate juice: a heart-healthy fruit juice. *Nutr Rev* 2009; 67(1): 49-56.
7. Asgary S, Keshvari M, Sahebkar A, Hashemi M, Rafieian-Kopaei M. Clinical investigation of the acute effects of pomegranate juice on blood pressure and endothelial function in hypertensive individuals. *ARYA Atheroscler* 2013; 9(6): 326-31.
8. Esmailzadeh A, Tahbaz F, Gaieni I, Alavi-Majd H, Azadbakht L. Cholesterol-lowering effect of concentrated pomegranate juice consumption in type II diabetic patients with hyperlipidemia. *Int J Vitam Nutr Res* 2006; 76(3): 147-51.
9. Rashidi AA, Jafari Menshadi F, Zinsaz A, Sadaf Z. Effect of concentrated pomegranate juice consumption on glucose and lipid profile concentrations in type 2 diabetic patients. *Zahedan J Res Med Sci* 2013; 15(6): 40-2.
10. Rosenblat M, Hayek T, Aviram M. Anti-oxidative effects of pomegranate juice (PJ) consumption by diabetic patients on serum and on macrophages. *Atherosclerosis* 2006; 187(2): 363-71.
11. Viuda-Martos M, Fernandez-Lopez J, Perez-alvarez JA. Pomegranate and its many functional components as related to human health: a review. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety* 2010; 9(6): 635-54.
12. Kelishadi R, Gidding SS, Hashemi M, Hashemipour M, Zakerameli A, Poursafa P. Acute and long term effects of grape and pomegranate juice consumption on endothelial dysfunction in pediatric metabolic syndrome. *J Res Med Sci* 2011; 16(3): 245-53.
13. Hajimahmoodi M, Oveisi MR, Oveisi MR, Jannat B, Nateghi M. Antioxidant capacity of plasma after pomegranate intake in human volunteers. *Acta Med Iran* 2009; 47(2): 125-32.
14. Parsaeyan N, Mozaffari-Khosravi H, Mozayan MR. Effect of pomegranate juice on paraoxonase enzyme activity in patients with type 2 diabetes. *J Diabetes Metab Disord* 2012; 11(1): 11.
15. Ekhlasi G, Shidfar F, Agah Sh, Merat Sh, Hosseini KAF. Effect of pomegranate juice intake on Lipid profile in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *Razi J Med Sci* 2013; 20(111): 30-9. [In Persian].
16. Fuhrman B, Lavy A, Aviram M. Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am J Clin Nutr* 1995; 61(3): 549-54.
17. Khateeb J, Gantman A, Kreitenberg AJ, Aviram M, Fuhrman B. Paraoxonase 1 (PON1) expression in hepatocytes is upregulated by pomegranate polyphenols: a role for PPAR-gamma pathway. *Atherosclerosis* 2010; 208(1): 119-25.
18. Aviram M, Rosenblat M, Gaitini D, Nitecki S, Hoffman A, Dornfeld L, et al. Pomegranate juice consumption for 3 years by patients with carotid artery stenosis reduces common carotid intima-media thickness, blood pressure and

- LDL oxidation. *Clin Nutr* 2004; 23(3): 423-33.
19. Ataie-Jafari A, Hosseini S, Karimi F, Pajouhi M. Effects of sour cherry juice on blood glucose and some cardiovascular risk factors improvements in diabetic women: A pilot study. *Nutrition and Food Science* 2008; 38(4): 355-60.
  20. Sohrab G, Nasrollahzadeh J, Zand H, Amiri Z, Tohidi M, Kimiagar M. Effects of pomegranate juice consumption on inflammatory markers in patients with type 2 diabetes: A randomized, placebo-controlled trial. *J Res Med Sci* 2014; 19(3): 215-20.
  21. Aviram M, Dornfeld L. Pomegranate juice consumption inhibits serum angiotensin converting enzyme activity and reduces systolic blood pressure. *Atherosclerosis* 2001; 158(1): 195-8.
  22. Asgary S, Sahebkar A, Afshani MR, Keshvari M, Haghjooyjavanmard S, Rafieian-Kopaei M. Clinical evaluation of blood pressure lowering, endothelial function improving, hypolipidemic and anti-inflammatory effects of pomegranate juice in hypertensive subjects. *Phytother Res* 2014; 28(2): 193-9.
  23. Fazeli D, Malekiran A, Bayrami M, Shariatzadeh S, Karkhaneh A. The effect of pomegranate juice (*Punica granatum L.*) on the oxidative stress of 15-17 year old girls in Arak. *J Shahrekord Univ Med Sci* 2009; 10(4): 44-9. [In Persian].
  24. Guo C, Wei J, Yang J, Xu J, Pang W, Jiang Y. Pomegranate juice is potentially better than apple juice in improving antioxidant function in elderly subjects. *Nutr Res* 2008; 28(2): 72-7.
  25. Basu A, Newman ED, Bryant AL, Lyons TJ, Betts NM. Pomegranate polyphenols lower lipid peroxidation in adults with type 2 diabetes but have no effects in healthy volunteers: a pilot study. *J Nutr Metab* 2013; 2013: 708381.
  26. Ignarro LJ, Byrns RE, Sumi D, de NF, Napoli C. Pomegranate juice protects nitric oxide against oxidative destruction and enhances the biological actions of nitric oxide. *Nitric Oxide* 2006; 15(2): 93-102.

## Effect of Concentrated Pomegranate Juice on Cardiovascular Factors in Patients with Type 2 Diabetes

Farideh Shishebor PhD<sup>1</sup>, Majid Mohammadshahi PhD<sup>2</sup>, Mehrnoosh Zakerkish MD<sup>3</sup>, Azadeh Saki PhD<sup>4</sup>, Fatemeh Shirani MSc<sup>5</sup>, Mehdi Zarei PhD<sup>6</sup>, Maryam Zare MSc<sup>7</sup>

### Short Communication

#### Abstract

**Background:** Although current information shows that pomegranate in patients with type 2 diabetes mellitus can improve control of blood sugar and lipids profile, there are controversial results about these findings. This survey investigated the influence of concentrated pomegranate juice (CPJ) on fasting blood sugar, lipid profile, total antioxidant capacity (TAC) and blood pressure (BP) in patients with type 2 diabetes mellitus.

**Methods:** This quasi-clinical trial study was conducted on 40 patients with type 2 diabetes mellitus in Golestan hospital of Ahvaz, Iran, in 2013. Fasting blood samples were taken at baseline and after 4 weeks of intervention to measure the fasting blood sugar, lipid profile, and total antioxidant capacity.

**Findings:** While high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) significantly increased after the intervention, total antioxidant capacity significantly increased ( $P < 0.001$ ). No changes were made in levels of fasting blood sugar, triglyceride (TG), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-c), and blood pressure after the intervention.

**Conclusion:** It is concluded that concentrated pomegranate juice have significant positive effects on HDL and total antioxidant capacity in patients with type 2 diabetes which may be attributed to its polyphenolic content. Further investigations are needed with stronger design and larger sample size.

**Keywords:** Type 2 diabetes, Lipid profile, Total antioxidant capacity, Pomegranate

**Citation:** Shishebor F, Mohammadshahi M, Zakerkish M, Saki A, Shirani F, Zarei M, et al. **Effect of Concentrated Pomegranate Juice on Cardiovascular Factors in Patients with Type 2 Diabetes.** J Isfahan Med Sch 2015; 32(309): 1944-53

1- Assistant Professor, Department of Nutrition, Nutrition and Metabolic Diseases Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

2- Associate Professor, Department of Nutrition, Hyperlipidemia Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

3- Assistant Professor, Department of Endocrinology and Metabolism, Health Research Institute, Diabetes Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

4- Assistant Professor, Department of Biostatistics and Epidemiology, School of Public Health, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

5- PhD Student, Department of Nutrition, Student Research Committee, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

6- Associate Professor, Department of Food Hygiene, School of Veterinary Medicine, Shahid Chamran University, Ahvaz, Iran

7- Department of Nutrition, School of Paramedical Sciences, Arvand International Branch, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

**Corresponding Author:** Maryam Zare MSc, Email: mehr\_mzare74@yahoo.com



errors author should verify references against the original documents. The Reference should provide the following information as stated in the presented models as follows:

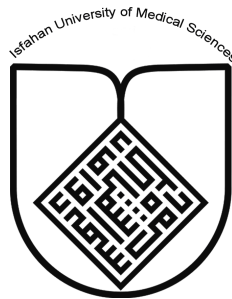
- a. **Article:** Rose ME, Huerbin MB, Melick J, Marion DW, Palmer AM, Schiding JK, et al. Regulation of interstitial excitatory amino acid concentrations after cortical contusion injury. *Brain Res.* 2002;935(1-2):40-6.
  - b. **Chapter in a book:** Meltzer PS, Kallioniemi A, Trent JM. Chromosome alterations in human solid tumors. In: Vogelstein B, Kinzler KW, editors. *The genetic basis of human cancer.* New York: McGraw-Hill; 2002. p. 93-113.
  - c. **Book:** Murray PR, Rosenthal KS, Kobayashi GS, Pfaller MA. *Medical microbiology.* 4th ed. St. Louis: Mosby; 2002.
14. **Proof Reading:** A computer printout is sent to the corresponding author for proof reading before publication in order to avoid any mistakes. Corrections should be marked clearly and sent immediately to the Journal office.
  15. **Abbreviations and symbols:** Use only standard abbreviations. **Avoid using them in the title and abstract.** The full term for which an abbreviation stands should precede its first use in the text unless it is a standard unit of measurement.
  16. The **corresponding author:** Will be supplied with 1 free issue.
  17. **Ethical guidelines:** Ethical considerations must be addressed in the Materials and Methods. Please state that **informed consent** was obtained from all human adult participants and from the parents or legal guardians of minors. Include the name of the appropriate institutional review board that approved the project. Indicate in the text that the maintenance and care of experimental animals complies with National Institutes of Health guidelines for the humane use of laboratory animals, or those of your Institute or agency.
  18. **Conflicts of interest:** Authors must acknowledge and declare any sources of funding and potential conflicting interest, such as receiving funds or fees by, or holding stocks and shares in, an organization that may profit or lose through publication of your paper. Declaring a competing interest will not lead to automatic rejection of the paper, but we would like to be made aware of it.
  19. **Page charges:** There are no charges for publication in this Journal.
  20. **Copyright:** The entire contents of the Journal of Isfahan Medical School are protected under international copyrights. This Journal is for your personal noncommercial use. You may not modify copy, distribute, transmit, display, or publish any materials contained on the Journal without the prior written permission of it or the appropriate copyright owner.
  21. **Peer review process:** All manuscripts are considered to be confidential. They are peer-reviewed by at least 3 anonymous reviewers selected by the Editorial Board. The corresponding author is notified as soon as possible of the editor decision to accept, reject, or require modifications. If the manuscript is completely acceptable according to the criteria set forth in these instructions, it is scheduled for the next available issue.
  22. Journal has entire right for accept or reject any of received manuscripts.
  23. The editors, editorial board, sponsoring organization, and publisher do not accept responsibility for the statements expressed by authors in their contributions.
  24. **Communicating with the Editorial Office:** We encourage you to communicate with the JIMS Editorial Office and to check on the status of a manuscript via journal site: (<http://journals.mui.ac.ir/jims>) only. For more information you can contact with JIMS office via E-mail address ([jims@med.mui.ac.ir](mailto:jims@med.mui.ac.ir)).

## INSTRUCTION TO AUTHORS

1. **Aims and Scope:** The Journal of Isfahan Medical School is the official scientific **weekly** publication of the Faculty of Medicine in Isfahan Medical Sciences University.  
This Journal accepts Original Papers, Review Articles, Case Reports, Short Communications, Educational Medical Video Clips and Letters to the Editor on all aspects of medicine.
2. Manuscript **Submission is acceptable only via Journal URL: <http://journals.mui.ac.ir/jims>**  
Manuscript must be accompanied by a covering letter to the Editor-in-Chief, including title and author(s) name and undertaking that it has not been published or submitted elsewhere. In case the manuscript was earlier submitted to some other Journal and was rejected, the authors must provide full information for proper analysis. Manuscript should be typed in double space of the A-4 size paper with clear margins on both sides. The text should be submitted in Microsoft Word format only. Tables as well as illustrations should be typed and drawn on a separate pages. Do not submit tables as photographs.  
The figures should be sent in a format of JPEG or GIF which will produce high quality images in the online edition of the journal. Authors must declare that it is being exclusively contributed to the Journal of Isfahan Medical School.
3. The manuscript should include: **Title page**, the **Abstract** (in both Farsi and English), **Introduction, Materials & Methods, Results, Discussion, Acknowledgement and References**.
4. **The title page:** The complete title of the manuscript, the name of all the authors with their highest qualifications, the department or institution to which they are attached, address for correspondence with telephone numbers, e-mail, and Fax number.
5. The **Abstract:** All original articles must accompany a structured abstract up to 250 words. It should be structured as **Background, Methods, Results and Conclusion** followed by **3 to 5 Keywords**. Keywords will assist indexers in cross indexing the article as they are published with abstract. Use terms from the Medical Subject Headings (MeSH) list of index medicus (<http://www.nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>). Authors need to be careful that the abstract reflects the content of the article accurately.
6. **Introduction:** This should summarize the purpose and the rationale for the study. It should neither review the subject extensively nor should it have data or conclusions of the study.
7. **Materials & Methods:** This should include exact method or observation or experiment. If an apparatus is used, its manufacturer's name and address should be given in parenthesis. If the method is established, give reference but if the method is new, give enough information so that another author is able to perform it. If a drug is used, its generic name, dose and route of administration must be given. For patients, age, sex with mean age  $\pm$  standard deviation must be given. Statistical method must be mentioned and specify any general computer program used.
8. **Results:** It must be presented in the form of text, tables and illustrations. The contents of the tables should not be all repeated in the text. Instead, a reference to the table number may be given. Long articles may need sub-headings within some sections (especially the Results and Discussion parts) to clarify their contents.
9. **Discussion:** This should emphasize the present findings and the variations or similarities with other work done in the field by other workers. The detailed data should not be repeated in the discussion again. Emphasize the new and important aspects of the study and the conclusions that follow from them. It must be mentioned whether the hypothesis mentioned in the article is true, false or no conclusions can be derived.
10. **Acknowledgement:** All contributors who do not meet the criteria for authorship should be covered in the acknowledgement section. It should include persons who provided technical help, writing assistance and departmental head who only provided general support. Financial and material support should also be acknowledged.
11. **Tables:** In limited numbers should be submitted with the **captions placed above**. Do not submit tables as photograph. Place explanatory matters in footnotes, not in the heading.
12. **Figures:** Should be in limited numbers, with high quality art work and mounted on separate pages. The captions **should be placed below**. The same data should not be presented in tables, figures and text, simultaneously.
13. **References:** Should be as **Vancouver style**. All manuscripts should be accompanied by relevant references. The author should ensure reference to locally published studies by doing proper literature search. It may not be possible for the editor and reviewers to check the accuracy of all reference citations. To minimize such

### *Editorial Board (In alphabetical order)*

1. **Mojtaba Abtahi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
2. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada
3. **Mohammad Esmaeil Akbari** MD, Professor of Thoracic Surgery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
6. **Saeid Andalib Jortani** MD, Professor of Pathology, Lewis Weil University, USA
7. **Gholam Reza Askari** MD, PhD of Nutrition, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
8. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Assistant Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
9. **Majid Berekatain** MD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
10. **Ken Bassett** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
11. **Ahmad Chitsaz** MD, Associate Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
12. **Afsoon Emami** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
13. **Ali Reza Emami** MD, Associate Professor of Infectious Diseases, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
14. **Shahin Emami** Biochemistry and Endocrinology, Saint Antoine Hospital, France
15. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
16. **Faramarz Esmaeil beigi** MD, Professor of Internal Medicine, School of Medicine, USA
17. **Ziba Farajzadegan** MD, Associate Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
18. **Hamid Fesharaki** Associate Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
19. **Marjane Foladi** PhD of Nursing, University of Florida, USA
20. **Aziz Gahari** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
21. **Ali Gheisari** MD, Professor of Cardiovascular Surgery, California, USA
22. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
23. **Ali Mohammad Hanjani** MD, Professor of Cardiology, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran
24. **Mina Hasanrezaei** MD, NeuroImmunology, School of Pharmacy, USA
25. **Saied Morteza Heidari** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
26. **Mansour karamooz** MD, Professor of Urology, California, USA
27. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
28. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
29. **Majid Khazaei** MD, PhD, Associate Professor of Medical Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
30. **Parvin Mahzooni** MD, Associate Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
31. **Majid Maleki** MD, Professor of Cardiology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
32. **Mohammad Mardani** MD, Associate Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
33. **Atiye Moghisi** MD, Professor of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, USA
34. **Mehdi Modares** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
35. **Hoshang Moein** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
36. **Fereydoun Nouhi** MD, Professor of Cardiology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
37. **Mohammadreza Nourbakhsh** Associate Professor of Physiotherapy, USA
38. **Farzin Pourfarzad** Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands
39. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
40. **Hassan Razmjou** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
41. **Mohammad Reza Safavi** MD, Assistant Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
42. **Reza Rouzbahani** MD, MPH, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
43. **Mansour Sholevar** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
44. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran



## JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 32, No. 309, 2<sup>nd</sup> week, January 2015

Isfahan University of Medical Sciences

Responsible: **Mansour Sholehvar MD**

Emerita Editor-in-Chief: **Roya Kelishadi MD**

Editor-in-Chief: **Majid Barekatin MD**

Associate Editor: **Reza Rouzbahani MD, MPH**

---

### Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

E-mail: [publications@mui.ac.ir](mailto:publications@mui.ac.ir)

### Office:

P.O. Box 81744-176, Isfahan, I.R. IRAN

Telefax: +98 311 7922291

E-mail: [jims@med.mui.ac.ir](mailto:jims@med.mui.ac.ir)

Website: <http://www.journals.mui.ac.ir/jims>

Office Secretary: Golnaz Rajabi

### Copy edit, Layout edit, Design and Print:

Farzanegan Radandish Co.

P.O. Box 81465-1798, Isfahan, I.R. IRAN

Telefax: +98 311 6686302

E-mail: [esfahanfarzanegan@yahoo.com](mailto:esfahanfarzanegan@yahoo.com)

[f.radandish@gmail.com](mailto:f.radandish@gmail.com)

[www.farzaneganco.ir](http://www.farzaneganco.ir)

Circulation: 500

---

### This journal is indexed in the following international indexes

- Scopus
- Chemical Abstracts
- Islamic World Science Citation Center (ISC)
- Academic Search Complete EBSCO Publishing databases
- WHO/EMRO/Index Medicus
- Google Scholar
- Index Copernicus
- Directory of Open Access Journal (DOAJ)
- Index Academicus
- Scientific Information Database ([www.sid.ir](http://www.sid.ir))
- [www.iranmedex.com](http://www.iranmedex.com)

---

The online version is available in; IUMS website ([www.journals.mui.ac.ir/jims](http://www.journals.mui.ac.ir/jims)), Iran Publications database ([www.magiran.com](http://www.magiran.com)), Scientific Information Database website ([www.sid.ir](http://www.sid.ir)) and in Health Researchers website ([www.iranmedex.com](http://www.iranmedex.com)).

Copyright: All rights reserved, no part may be reproduced without the prior permission of the publisher.