

### مقاله های پژوهشی

- ۷۸۱ ..... نقش افسردگی، اضطراب و استرس در پای بندی به مصرف دارو در بیماران مبتلا به فشار خون بالا .....  
 پرستو گلشیری، آیتا توکلی، آرش نجیمی، آرزو توکلی
- ۷۸۹ ..... بررسی تأثیر لووتیروکسین بر Demyelination موضعی القا شده با لیزولسیتین در کیاسمای بینایی موش های نر .....  
 بهمن رشیدی، کبری بیغانی، فاطمه خانی، آرین رفیعی زاده، حجت اله علایی، پرهام رئیسی
- ۷۹۶ ..... بررسی دز جذبی قفسه ی سینه با دو انرژی مختلف الکترون در درمان سرطان پستان .....  
 داریوش شهبازی گهرویی، عباس گوکی زاده، محبوبه سهرابی، زهرا عرب بافرانی
- ۸۰۱ ..... اثر عصاره ی آبی بدر گیاه زنبان بر تغییرات میزان رونویسی از ژن های کد کننده ی گیرنده های TGF-beta در سلول سرطانی .....  
 مرضیه علی خانی، فروزان کریمی، حسن دربندی تمیجانی، سریرا شهنواز، شیمای رسولی، محمد کمالی نژاد، احد خلیل نژاد، محمدرضا سهرابی
- ۸۰۷ ..... اثرات ال-کارنیتین بر روی پارامترهای التهابی و آنژیوژنز در مدل التهابی Air Pouch در موش صحرایی .....  
 طاهره اعتراف اسکوتی، حامد قاسم اوغلی، مسلم نجفی

### Original Articles

- The Role of Depression, Anxiety, and Stress in Medication Adherence in Patients with Hypertension ..... 788  
 Parastoo Golshiri, Anita Tavakoli, Arash Najimi, Azita Tavakoli
- The Effect of Levothyroxine on Lysolecithin-Induced Local Demyelination in Optic Chiasm of Male Rats .... 795  
 Bahman Rashidi, Cobra Payghani, Fatemeh Khani, Aryan Rafieezadeh, Hojjatallah Alaei, Parham Reisi
- Chest Dose Assessment in Breast Cancer Therapy Using Two Electron Energies ..... 800  
 Daryoush Shahbazi-Gahrouei, Abbas Gookizadeh, Mahboubeh Sohrabi, Zahra Arab-Bafrani
- Effects of Aqueous Extract of *Trachyspermum Copticum* (L.) link Seeds on Transcription of Transforming Growth Factor-beta Receptor 1 and 2 Genes in Cancer Cells ..... 806  
 Marzieh Alikhani, Forouzan Karimi, Hassan Darbandi-Tamijani, Sarira Shahnavaz, Shima Rasouli, Mohammad Kamalinejad, Ahad Khalilnejad, Mohammad-Reza Sohrabi
- Effects of L-Carnitine on Inflammatory Parameters and Angiogenesis in the Rat Air Pouch Model of Inflammation ..... 813  
 Tahereh Eteraf-Oskouei, Hamed Ghasemoghli, Moslem Najafi



## مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و پنجم، شماره (۴۳۷)، هفته اول شهریورماه ۱۳۹۶

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 مریم راد احمدی

### ناشر:

انتشارات دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

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

Email: publications@mui.ac.ir

دفتر مجله: دانشکده پزشکی      صندوق پستی: ۸۱۷۴۴/۱۷۶

مدیر اجرایی: علی مرادی      مسؤول دفتر: گلناز رجبی

دورنگار: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۲۹۱      تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

وب سایت مجله: http://jims.mui.ac.ir

### امور نشر:

(ویراستاری، صفحه‌آرایی، بازبینی، طراحی، چاپ و

پشتیبانی آنلاین)

انتشارات فرزاتگان راداندیش

Email: farapublications@gmail.com

http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

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)
- 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)

مرتبه علمی	نام و نام خانوادگی
دانشیار، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۱- دکتر محمد رضا اخلاقی
استادیار، متخصص رادیوتراپی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۲- دکتر علی اخوان
استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۳- دکتر ابراهیم اسفندیاری
استاد، فوق تخصص غدد، دانشکده‌ی پزشکی، کالیفرنیا، آمریکا	۴- دکتر فرامرز اسماعیل بیگی
استاد، دکترای تخصصی تغذیه، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران	۵- دکتر احمد اسماعیل زاده
دانشیار، فوق تخصص نفرولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۶- دکتر افسون امامی
گروه بیوشیمی، بیمارستان سن آنتونیو، پاریس، فرانسه	۷- دکتر شاهین امامی
استاد، فوق تخصص ریه، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۸- دکتر بابک امرا
استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، فوق تخصص بیماری‌های ایمونولوژی و آلرژی کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران	۹- دکتر رضا امین
استاد، متخصص بیماری‌های پوست، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۱۰- دکتر فریبا ایرجی
استاد، متخصص بیماری‌های پوست، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا	۱۱- دکتر کن باست
دانشیار، دکترای تخصصی روانشناسی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۱۲- دکتر رضا باقریان سرارودی
استاد، متخصص روانپزشکی، فلوشیپ نوروسایکیاتری، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۱۳- دکتر مجید برکتین
دکترای تخصصی زیست‌شناسی سلولی و ژنتیک، دانشگاه اراسموس، روتردام، هلند	۱۴- دکتر فرزین پور فرزاد
استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۱۵- دکتر مسعود پورمقدس
استاد، متخصص مغز و اعصاب، فلوشیپ بیماری‌های حرکتی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۱۶- دکتر احمد چیت‌ساز
استاد، متخصص رادیولوژی، فلوشیپ رادیولوژی مغز و اعصاب و کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۱۷- دکتر علی حکمت‌نیا
استاد، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۱۸- دکتر سید مرتضی حیدری
دانشیار، دکترای تخصصی ژنتیک و بیولوژی مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۱۹- دکتر مجید خیراللهی
دانشیار، متخصص زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۲۰- دکتر بهناز خانی
استادیار، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۲۱- دکتر مریم راداحمدی
استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۲۲- دکتر حسن رزمجو
استادیار، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۲۳- دکتر رضا روزبهانی
استاد، متخصص چشم، فلوشیپ ویتره و رتین، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران	۲۴- دکتر مسعود سهیلیان
استاد، دکترای تخصصی فیزیولوژی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۲۵- دکتر محمدرضا شریفی
استاد، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۲۶- دکتر منصور شعله‌ور
استادیار، دکترای تخصصی ژنتیک، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۲۷- دکتر رسول صالحی
استاد، متخصص جراحی مغز و اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۲۸- دکتر مسیح صبوری
دانشیار، متخصص بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۲۹- دکتر محمدرضا صفوی
استاد، متخصص بیوشیمی بالینی، دانشگاه تورنتو، تورنتو، کانادا	۳۰- دکتر خسرو عادل‌لی
استاد، متخصص پاتولوژی، دانشگاه لوئیس ویل، آمریکا	۳۱- دکتر سعید عندلیب جرتانی
استاد، متخصص پزشکی اجتماعی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۳۲- دکتر زیبا فرج‌زادگان
استاد، متخصص بیماری‌های کودکان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۳۳- دکتر رویا کلیشادی
دانشیار، متخصص قلب و عروق، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۳۴- دکتر جعفر گلشاهی
استاد، متخصص بیماری‌های پوست، مرکز تحقیقات پوست و لیشمانیوز، کانادا	۳۵- دکتر عزیز گهری
استاد، متخصص آسیب‌شناسی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۳۶- دکتر پروین محزونی
استاد، متخصص چشم، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران	۳۷- دکتر سید مهدی مدرس
استاد، دکترای تخصصی علوم تشریحی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۳۸- دکتر محمد مردانی
استاد، فوق تخصص غدد داخلی، مرکز تحقیقات غدد و متابولیسم، آمریکا	۳۹- دکتر آتیه مغیثی
استادیار، دکترای تخصصی اپیدمیولوژی و آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران	۴۰- دکتر مرجان منصوریان
استاد، متخصص فیزیوتراپی، جرجیا، آمریکا	۴۱- دکتر محمدرضا نوربخش
دانشیار، متخصص گوش و حلق و بینی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران	۴۲- دکتر مصطفی هاشمی



## راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

مجله علمی - پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان، در Scopus نمایه شده و به صورت هفته نامه، تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می گردد. این مجله اقدام به انتشار مقالات علمی در زمینه پژوهش های علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته های وابسته به آن می نماید. مقالاتی در این مجله پذیرفته می شوند که علمی - پژوهشی بوده و پیش از این در جای دیگری منتشر نشده و یا حتی به طور همزمان به مجلات دیگر ارسال نگردیده باشند. این مجله مقالات به زبان فارسی شامل انواع پژوهشی اصیل، مروری، گزارش موردی، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را منتشر می نماید و بر روی وب سایت مجله به آدرس <http://jims.mui.ac.ir> قرار می دهد. مقالات ارسالی باید در فرمت پیشنهادی مجله ارسال گردند و به دست نوشته هایی که در خارج از فرمت ذکر شده در راهنمای نویسندگان ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.

هیأت تحریریه پس از دریافت مقالات اقدام به بررسی مقاله از لحاظ ساختاری و موضوعی می نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۲۵-۲۰ روز می باشد. لازم به ذکر است داوری و انتشار مقاله در این هفته نامه مستلزم پرداخت هزینه است. لذا پس از انجام مراحل داوری و پذیرش مقاله و قبل از صدور نامه پذیرش، لازم است نویسندگان محترم فرایند مالی را تکمیل نمایند.

نحوه ارسال دست نوشته ها در سامانه

نویسندگان محترم پس از آماده سازی دست نوشته مطابق راهنمای نویسندگان، از طریق ثبت نام (Registration) در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی اصفهان به آدرس <http://jims.mui.ac.ir>، می توانند وارد صفحه شخصی خود شده و تمامی بخش ها را تکمیل و دست نوشته را ارسال نمایند.

توجه به نکات زیر در ارسال مقاله ضروری است:

- ارسال مقاله منحصراً از طریق ثبت نام در سامانه الکترونیک مجله دانشکده پزشکی انجام می شود. لازم است فقط نویسنده مسؤول اقدام به سابمیت مقاله نماید و مقالاتی که توسط سایر نویسندگان یا اشخاص دیگر سابمیت شوند مورد بررسی قرار نخواهند گرفت.
- نویسنده ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می نماید، حتماً باید از طریق صفحه شخصی قبلی خود اقدام نموده و به هیچ عنوان دوباره به عنوان کاربر جدید و با ایمیل جدید در سامانه ثبت نام نکند.
- وارد کردن اسامی تمامی نویسندگان در سامانه و در محل مربوط به وارد کردن اسامی نویسندگان مقاله، الزامی است.
- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان پذیر نمی باشد.
- فایل هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می کنند شامل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست نوشته، (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.
- نویسندگان در قسمت ارسال فایل ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می نمایند. در غیر این صورت مقاله در روند داوری قرار نخواهد گرفت.
- مقالات ارسالی باید دارای فایل مجزا (Cover letter) شامل یک نامه خطاب به سردبیر حاوی عنوان مقاله، اسم، آدرس و ایمیل نویسنده مسؤول، اسامی و ایمیل سایر نویسندگان باشد. در این نامه بایستی به صراحت اعلام گردد که دست نوشته در مجلات دیگر چاپ نشده است یا همزمان در حال بررسی نمی باشد.
- در مرحله دوم بعد از این که دست نوشته از نظر همراستایی و فرمت مجله مورد ارزیابی اولیه قرار گرفت و تأییدیه دفتر مجله در خصوص قابل ارجاع بودن آن دست نوشته برای شروع فرایند داوری ارسال گردید، ضروری است ۵۰ درصد کل هزینه به منظور شروع فرآیند داوری به عنوان (Processing fee) بر اساس موارد ذکر شده در بخش هزینه انتشار راهنمای نویسندگان پرداخت گردد. این هزینه غیر قابل برگشت می باشد. سپس فایل مربوط به تصویر اسکن شده فیش پرداختی فقط با نام نویسنده مسؤول از طریق سایت به دفتر مجله ارسال گردد. لازم به ذکر است تنظیم دست نوشته بر اساس فرمت مجله، و پرداخت وجه اولیه فقط جهت ارسال به داوران بوده و دال بر پذیرش آن نمی باشد.

از مؤلفان گرامی تقاضا می‌شود، در ارسال مقالات به نکات زیر توجه فرمایند:

- ارسال مقاله فقط از طریق سایت پذیرفته می‌شود.
- زبان رسمی مجله، فارسی است و مقالات فقط به زبان فارسی همراه با چکیده انگلیسی قابل پذیرش هستند.
- دست‌نوشته‌های به زبان‌های غیر از فارسی و ترجمه شده در این مجله منتشر نمی‌شود.
- مقالات باید پژوهشی و حاصل تحقیق نویسنده یا نویسندگان در زمینه علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های مرتبط بوده که پیش از این به انگلیسی یا فارسی در سایر مجلات منتشر نشده باشد و یا به طور همزمان به مجلات دیگر نیز ارسال نگردیده باشد.
- این مجله مقالات شامل انواع اصلی و پژوهشی، مروری، مقالات کوتاه، مقالات دارای امتیاز بازآموزی و نامه به سردبیر را در منتشر می‌نماید.
- فیلم‌های آموزشی تهیه شده توسط محققین نیز توسط این مجله انتشار می‌یابد.
- مقالات قابل انتشار در مجله علمی- پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان شامل موارد زیر می‌باشند.

الف- مقالات پژوهشی اصیل: مقالات علمی- پژوهشی با حداکثر حجم ۲۵۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مأخذ ۳۰ عدد می‌باشد.

ب- مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مأخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

ج- مقالات مروری - مقالات مروری (Review Article) از نویسندگان مجرب و صاحب مقالات پژوهشی در زمینه مورد بحث پذیرفته خواهد شد. اصول کلی نگارش مشابه سایر مقاله‌های پژوهشی است. این نوع مقالات با حداکثر ۷۰۰۰ کلمه می‌باشند. در فهرست منابع حداقل ۶ مرجع مورد استفاده می‌بایستی متعلق به نویسنده باشد (با حداقل چهار مقاله از شش مقاله به عنوان نویسنده اول و یا نویسنده مسؤول). برای ارسال مقالات مروری ضروری است که حتماً از قبل با سردبیر مجله هماهنگی لازم صورت گرفته و سپس اقدام به ارسال دست‌نوشته نمایند در غیر اینصورت مجله از بررسی آن معذور است.

د- نامه به سردبیر- نامه به سردبیر می‌تواند به صورت ارایه مشاهدات علمی یا نقد یکی از مقالات چاپ شده در این مجله باشد و با بحثی کوتاه، همراه با درج فهرست منابع نگاشته شود. نامه به سردبیر با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مأخذ ۵ عدد می‌باشد. نقد مقاله برای نویسنده مسؤول مقاله مورد نقد، ارسال خواهد شد و همراه با پاسخ وی، در صورت تصویب شورای نویسندگان به چاپ خواهد رسید.

ه- تحقیقات کیفی- تحقیقات کیفی با حداکثر ۳۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۴، سقف منابع و مأخذ ۳۰ عدد می‌باشد.

ز- گزارش مورد- گزارش‌های موردی شامل گزارش موارد نادر یا جالب است و باید شامل چکیده، مقدمه، گزارش مورد، بحث، نتیجه‌گیری، سپاس‌گزاری و منابع باشد. گزارش مورد با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۵، سقف منابع و مأخذ ۱۵ عدد می‌باشد.

تبصره ۱- مقالات ترجمه پذیرفته نمی‌شود.

تبصره ۲- ارسال دست‌نوشته یا مدارک با فرمت PDF به هیچ عنوان پذیرفته نیست.

تبصره ۳- مقاله‌های کارآزمایی بالینی پیش از ارسال برای انتشار، بایستی در یکی از مراکز ثبت کارآزمایی‌های بالینی مانند مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران IRCT به آدرس زیر ثبت شده و کد ثبت آنها به همراه مقاله ارسال شود: <http://www.irct.ir>

- مقالات ارسالی باید دارای بخش‌های ذیل باشند و به دست‌نوشته‌هایی که خارج از فرمت ذکر شده ارسال گردند ترتیب اثر داده نخواهد شد.

- دست‌نوشته باید توسط نرم‌افزار MS Word در سایز A4 و فاقد هرگونه صفحه‌آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single) با حاشیه‌های ۲/۵ سانتی‌متری، به صورت یک ستونی، قلم B Zar و سایز ۱۱، قلم عنوان B Zar سایز ۱۱ Bold تهیه شوند. برای تایپ متن خلاصه انگلیسی و رفرنس‌ها از قلم Time New Roman سایز ۱۰ و جهت قلم عنوان لاتین نیز از قلم Time New Roman سایز ۱۰ Bold استفاده شود.

- معادلات باید به صورت خوانا با حروف و علائم مناسب با استفاده از Microsoft Word Equation تهیه شوند. واحدها بر حسب واحد بین‌المللی (SI) و معادلات به ترتیب شماره‌گذاری شوند.

- دست‌نوشته باید شامل دو فایل: (۱) فایل Word صفحه عنوان (۲) فایل Word دست‌نوشته (به ترتیب دارای چکیده، مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث، تقدیر و تشکر و منابع) باشد. تأکید می‌گردد از ارسال فایل‌های متعدد حاوی جداول، تصاویر و غیره خودداری شود.

صفحه عنوان: این صفحه باید شامل عنوان کامل، عنوان مکرری، اسامی نویسندگان یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان و همچنین آدرس، تلفن، فاکس و پست الکترونیکی نویسنده مسؤول و تقدیر و تشکر (شامل تشکر از افراد، شماره طرح پژوهشی و یا پایان نامه، ذکر منابع مالی و اعتباری طرح پژوهشی) باشد. ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

- ذکر اسامی نویسندگان یا نویسندگان بالاترین مدرک تحصیلی، گروه یا بخش یا مؤسسه محل فعالیت ایشان به انگلیسی نیز در صفحه عنوان الزامی است.

تبصره ۱- عنوان مقاله معرف محتوای مقاله باشد و از ۲۰ واژه تجاوز نکند.

تبصره ۲- با توجه به سیستم الکترونیک مجله، مقاله مستقیماً برای داور ارسال میگردد، لذا توجه شود که در فایل ورد پس از صفحه عنوان، مقاله فاقد اسامی نویسندگان باشد. در غیر این صورت تا اصلاح شدن فایل، ارسال مقاله برای داور متوقف می‌شود.

- چکیده: تمام مقالات اصلی باید دارای چکیده مقاله به دو زبان فارسی و انگلیسی با حداکثر ۲۵۰ کلمه باشد. چکیده باید شامل بخش‌های مقدمه، روش‌ها، یافته‌ها، بحث و واژگان کلیدی باشد. در پایان چکیده مقاله سه الی پنج کلمه کلیدی قرار می‌گیرد که بایستی تنها با استفاده از راهنمای MeSH از آدرس (<http://nlm.nih.gov/mesh/MBrowser.html>) استخراج گردند. چکیده انگلیسی بایستی دقیقاً معادل چکیده فارسی باشد و شامل بخش‌های Keywords, Conclusion, Findings, Methods, Background باشد.

- 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.

- روش‌ها: این بخش شامل ارائه دقیق مشاهدات، مداخلات و روش‌های مورد استفاده در مطالعه است. اگر روش مورد استفاده شناخته شده است فقط منع 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؛ شیوه تأمین روایی مشخص شود و توصیف دقیق فرآیند اجرایی برای رواسازی آن توضیح داده شود. چگونگی تعیین روش‌های مورد استفاده برای تأمین پایایی پرسش‌نامه و گزارش نتایج آزمون‌های آماری به کار گرفته شده جهت تأمین پایایی توضیح داده شود. در مورد پرسش‌نامه‌های استاندارد ذکر نام و مرجع آن کافی است.

- یافته‌ها: این بخش به صورت متن همراه با جدول‌ها، شکل‌ها و نمودارها ارائه می‌گردد. در این بخش فقط یافته‌ها ارائه می‌شود و باید از ذکر دلایل و استدلال‌های مرتبط با آن خودداری گردد. محتوای جداول نباید به صورت کامل در متن ارائه شوند، بلکه کافی است با ذکر شماره جدول، شکل و یا نمودار به آنها در میان متن اشاره شود. جدول‌ها، نمودارها و شکل‌ها هر کدام باید در یک صفحه جداگانه و پس از منابع، در پایان دست‌نوشته به ترتیب آورده شوند. همچنین باید جداول و نمودارها در فایل اصلی دست‌نوشته، علاوه بر ارجاع در متن، محل قرارگیری آنها نیز جانمایی شده باشند.

- 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.

- جدول‌ها: جداول بدون حاشیه خارجی ارسال گردد. 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 دست‌نوشته (پس از منابع) قرار داده شوند. جدول‌ها باید دارای زمینه سفید و بدون سایه و ترام باشد. جداول باید توسط نرم‌افزار MS Word و فاقد هرگونه صفحه آرایی، فاصله خطوط ۱ برابر (Single)، قلم B Zar و سایز ۱۰ و قلم متغیرهای هر ستون B Zar و سایز ۱۰ Bold تهیه شوند. برای تایپ کلمات لاتین در جدول از قلم Time New Roman سایز ۹ استفاده شود.

- تصویر و نمودار: تصویر یا نمودار همراه ذکر عنوان آن در زیر و با فرمت JPG قابل قبول است. لازم است هر تصویر با کیفیت ۲۰۰ نقطه در اینچ و محدودیت حجم حداکثر ۵۰۰ کیلو بایت در نظر گرفته شود.

تبصره ۱- اگر شکل یا جدولی از مرجع دیگری اخذ شده است، شماره مرجع در آخر عنوان جدول یا شکل نوشته شود و مشخصات مأخذ در بخش مراجع درج شود. -تقدیر و تشکر: در این بخش تمام افرادی که به نحوی در انجام مطالعه نقش داشته ولی جزء نویسندگان نبوده‌اند 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. همچنین ذکر نام سازمان(های) حمایت‌کننده یا تأمین‌کننده مالی پژوهش در این بخش ضروری است.

- در صورتی که دست‌نوشته حاصل از پایان‌نامه دانشجویی باشد حتماً بایستی در قسمت تقدیر و تشکر شماره پایان‌نامه مصوب دانشگاه و نیز نام دانشگاه ذکر گردد.

- تبصره ۱- ضروری است که علاوه بر ذکر تقدیر و تشکر در صفحه عنوان، در پایان دست‌نوشته نیز بخش تقدیر و تشکر مجدد تکرار گردد.

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

- اگر منبع مورد نظر مقاله است:

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

نمونه انگلیسی:

Inser N. Treatment of calcific aortic stenosis. Am J Cordial 1987; 59(6): 314-7

نمونه فارسی:

Zini F, Basiri Jahromi Sh. Study of fungal infections in patients with leukemia. Iran J Public Health 1994; 23(1-4): 89-103. [In Persian].

(نام نویسندگان با علامت کاما از هم جدا شود. ذکر اسامی نویسندگان تا نفر ششم الزامی است. اگر تعداد نویسندگان بیش از شش نفر باشد، پس از نام نفر ششم، از عبارت "et al." استفاده شود.)

- اگر منبع مورد نظر کتاب است:

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان کتاب (.) نوبت چاپ (.) محل نشر (:) ناشر (:) سال انتشار (.) p (.) شماره صفحات (.) مثال:

نمونه انگلیسی:

Romenes GJ. Cunningham's manual. 15<sup>th</sup> ed. New York, NY: Oxford Univ Press; 1987.

نمونه فارسی:

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

- اگر منبع مورد نظر فصلی از کتاب است:

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

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

- منابع به صورت پایان نامه

نام خانوادگی نویسنده (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان پایان نامه (فاصله) [مقطع پایان نامه] (.) نام شهر، کشور (:) نام دانشکده (.) نام دانشگاه (:) سال انتشار

- منابع به صورت الکترونیکی - مجله الکترونیکی روی اینترنت

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان مقاله (.) نام اختصاری مجله الکترونیکی (فاصله) [online] (سال نشر و ماه نشر در صورت لزوم) (:) دوره (شماره) (:) [شماره صفحات یا قابها] (.) [روز، ماه و سال دسترسی] [cited] (:) Available from (:) آدرس اینترنتی دسترسی مثال:

Mosharraf R, Hajian F. Occlusal morphology of the mandibular first and second premolars in Iranian adolescents. Inter J Dental Anthropol [Online] 2004; 5: [3 Screens] [cited 2006 Nov 13]; Available from: <http://www.jida.syllabapress.com/abstractsijda5.shtml>

منابع به صورت صفحه وب

نام خانوادگی (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده [یا شرح پدیدآور] (.) عنوان (.) سال نشر در صورت دسترسی (:) [شماره صفحات یا قابها] [روز، ماه و سال دسترسی] [cited] (:) Available from (:) آدرس اینترنتی دسترسی مثال:

Dentsply Co. BioPure (MTAD) Cleanser. [2 screens] [cited 2006 Nov 26]. Available from: [www.store.tulsadental.com/catalog/biopure.html](http://www.store.tulsadental.com/catalog/biopure.html)

- نمونه خوانی (Proofreading): یک نسخه از مقاله پیش از چاپ جهت انجام اصلاحات ضروری و بر طرف کردن اشکالات احتمالی برای نویسنده مسؤول ارسال می گردد که لازم است در کوتاه ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

- اختصارات و نشانه ها: تنها از اختصارات و نشانه های استاندارد استفاده شود و از ذکر عبارات های مخفف در عنوان و خلاصه مقاله خودداری گردد.

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

- پس از انتشار، نسخه ای برای نویسنده مسؤول ارسال نخواهد شد و شماره های مجله از طریق سایت برای نویسندگان و خوانندگان قابل دسترسی می باشد.





## فهرست مطالب

### مقاله‌های پژوهشی

- ۷۸۱..... نقش افسردگی، اضطراب و استرس در پای‌بندی به مصرف دارو در بیماران مبتلا به فشار خون بالا.....  
پرستو گلشیری، آنتیا توکلی، آرش نجیمی، آزیتا توکلی
- ۷۸۹..... بررسی تأثیر لووتیروکسین بر **Demyelination** موضعی القا شده با لیزولسیتین در کیاسمای بینایی موش‌های نر.....  
بهمن رشیدی، کبری پیغانی، فاطمه خانی، آرین رفیعی‌زاده، حجت‌اله علایی، پرهام رئیسی
- ۷۹۶..... بررسی دز جذبی قفسه‌ی سینه با دو انرژی مختلف الکترون در درمان سرطان پستان.....  
داریوش شهبازی گهروی، عباس گوکی‌زاده، محبوبه سهرابی، زهرا عرب بافرانی
- اثر عصاره‌ی آبی بذر گیاه زنیان بر تغییرات میزان رونویسی از ژن‌های کد کننده‌ی گیرنده‌های **Transforming Growth Factor-Beta**  
(TGF-beta) در سلول سرطانی.....  
۸۰۱..... مرضیه علی‌خانی، فروزان کریمی، حسن دربندی تمیجانی، سریرا شهنواز، شیما رسولی، محمد کمالی نژاد، احد خلیل نژاد، محمدرضا سهرابی
- اثرات ال-کارنیتین بر روی پارامترهای التهابی و آنژیوژنز در مدل التهابی **Air Pouch** در موش صحرائی.....  
۸۰۷..... طاهره اعتراف اسکوئی، حامد قاسم اوغلی، مسلم نجفی

## نقش افسردگی، اضطراب و استرس در پای‌بندی به مصرف دارو در بیماران مبتلا به فشار خون بالا

پرستو گلشیری<sup>۱</sup>، آنیثا توکلی<sup>۲</sup>، آرش نجیمی<sup>۳</sup>، آزیثا توکلی<sup>۴</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** با وجود اهمیت عوامل روانی در پای‌بندی بیماران، بررسی‌ها نشان می‌دهد که مطالعات محدودی به بررسی نقش عوامل روانی در پای‌بندی به درمان جامعه‌ی ایرانی پرداخته‌اند. هدف از انجام این مطالعه، بررسی نقش سلامت روان در پای‌بندی به مصرف دارو در بیماران مبتلا به فشار خون در مناطق روستایی اصفهان بود.

**روش‌ها:** در این مطالعه‌ی مقطعی، ۳۰۰ نفر از بیماران مبتلا به فشار خون مورد مطالعه قرار گرفتند. نمونه‌گیری به صورت چند مرحله‌ای و از مراکز بهداشتی- درمانی انجام شد. ابزار جمع‌آوری اطلاعات شامل پرسش‌نامه‌ی نشانگان افسردگی، اضطراب و استرس فرم کوتاه (Depression, anxiety and stress scales-21 short form) یا DASS-21) و ابزار پای‌بندی به درمان دارویی Morisky بود. در این مطالعه، نسبت شانس سطوح مختلف افسردگی، اضطراب و استرس در دو گروه دارای پای‌بندی مناسب به درمان و عدم پای‌بندی مناسب به درمان با استفاده از مدل Logistic regression چند متغیره مورد بررسی قرار گرفت.

**یافته‌ها:** بیمارانی که دارای سطح اضطراب بسیار شدید بودند، در مقابل بیماران دارای سطح اضطراب عادی، عدم پای‌بندی به درمان دارویی بیشتری را گزارش نمودند (OR = ۲/۸ یا Odd ratio = ۲/۸، OR = ۱/۰۷-۷/۳۸، CI = ۹۵ درصد). این در حالی است که سایر سطوح اضطراب و همچنین، شدت افسردگی و استرس، عوامل پیش‌بینی کننده‌ی معنی‌داری جهت پای‌بندی به درمان بیماران مورد مطالعه محسوب نمی‌شدند.

**نتیجه‌گیری:** درک شدت افسردگی، استرس و اضطراب جهت اطمینان از پای‌بندی به درمان و دستیابی به نتایج درمانی مناسب در بیماران مبتلا به فشار خون ضروری است. بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، اضطراب بسیار شدید می‌تواند یکی از عوامل مهم در عدم پای‌بندی به درمان دارویی محسوب گردد.

**واژگان کلیدی:** فشار خون بالا، پای‌بندی به درمان، افسردگی، اضطراب، استرس

**ارجاع:** گلشیری پرستو، توکلی آنیثا، نجیمی آرش، توکلی آزیثا. نقش افسردگی، اضطراب و استرس در پای‌بندی به مصرف دارو در بیماران مبتلا به

فشار خون بالا. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۳۷): ۷۸۸-۷۸۱

## مقدمه

رویکرد امروزی در کنترل پرفشاری خون، رویکرد دارودرمانی است و داروهای پایین آورنده‌ی فشار خون، از رایج‌ترین داروهای هستند که توسط پزشکان نسخه می‌شوند. شواهد و مطالعات انجام شده، نشان می‌دهد که درمان فشار خون بالا با داروهای ضد فشار خون، می‌تواند فشار خون دیاستول را ۶-۵ میلی‌متر جیوه کاهش دهد و در نتیجه، این امر می‌تواند علاوه بر افزایش کیفیت زندگی بیماران، خطر ابتلا به بیماری عروق کرونر قلب را ۲۵-۲۰ درصد و خطر سکته‌ی مغزی را ۴۰-۳۵ درصد کاهش دهد (۱-۲). در مطالعه‌ی Thompson

و همکاران، افراد دریافت کننده‌ی داروهای ضد فشار خون در مقایسه با گروه شاهد دارای خطر نسبی ۰/۷۷ برای سکته‌ی مغزی، ۰/۸۰ برای سکته‌ی قلبی، ۰/۷۱ برای نارسایی احتقانی قلب، ۰/۸۳ مرگ و میر ناشی از بیماری‌های قلبی- عروقی و ۰/۸۷ برای تمام علل مرگ و میر ناشی از اثرات بیماری‌های مورد مطالعه بودند (۳).

با وجود در دسترس بودن انواع داروهای متفاوت در درمان فشار خون که کارایی همگی به اثبات رسیده است، وجود میزان‌های گزارش شده از کنترل فشار خون بسیار نا امید کننده است و همین امر، به عنوان یکی از مهم‌ترین مشکلات سلامت در کیفیت زندگی

۱- دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی MPH، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- استادیار، گروه آموزش پزشکی، مرکز تحقیقات آموزش علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۴- پژوهشگر، مرکز مطالعات و توسعه‌ی آموزش پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤو: آرش نجیمی

Email: najimiarash@yahoo.com

مصرف دارو، بررسی محققین نشان می‌دهد که مطالعات محدودی به شناخت این عوامل در جامعه‌ی ایرانی پرداخته‌اند. بر این اساس، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی نقش سلامت روان در پایبندی به مصرف دارو در بیماران مبتلا به فشار خون در مناطق روستایی اصفهان انجام شد.

### روش‌ها

این مطالعه، یک پژوهش توصیفی-تحلیلی از نوع مقطعی بود. جامعه‌ی آماری این مطالعه، بیماران مبتلا به پرفشاری خون تحت پوشش مراکز بهداشتی-درمانی روستایی شهرستان اصفهان بودند. معیارهای ورود افراد جهت شرکت در مطالعه، شامل تشخیص قطعی ابتلا به پرفشاری خون توسط پزشک، داشتن پرونده در مرکز سلامت، وجود شرایط مصرف داروهای کاهنده‌ی فشار خون، داشتن سواد خواندن و نوشتن، داشتن تمایل به شرکت در مطالعه و عدم ابتلا به دمانس بود. ضمن آن که معیار خروج شرکت کنندگان از مطالعه، عدم تمایل به شرکت در مطالعه و یا تشخیص عدم علاقه در حین تکمیل ابزار بود.

با توجه به پراکندگی جغرافیایی جمعیت مورد مطالعه، نمونه‌گیری در مطالعه‌ی حاضر به صورت چند مرحله‌ای صورت گرفت. با توجه به این که شهر اصفهان دارای دو مرکز بهداشت شهرستان است، به تصادف یک مرکز بهداشت شهرستان انتخاب و از میان مراکز سلامت تحت پوشش نیز به تصادف ۵ مرکز انتخاب شدند. سپس، بر حسب جمعیت تحت پوشش هر مرکز، تعداد مناسبی از بیماران دارای پرونده در مراکز انتخاب شدند و با کمک مسئولین واحد مبارزه با بیماری‌ها از بیماران جهت حضور در مراکز دعوت گردید. نمونه‌گیری از بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه به صورت تصادفی تا زمان تکمیل شدن حجم نمونه‌ی اختصاص داده شده به هر مرکز صورت گرفت. حجم نمونه در این مطالعه، بر اساس پارامتر میانگین پایبندی به درمان و با خطای نوع اول ۵ درصد و توان ۸۰ درصد، به تعداد ۳۰۰ نفر محاسبه شد.

به منظور بررسی افسردگی، اضطراب و استرس، از پرسش‌نامه‌ی نشانگان افسردگی، اضطراب و استرس فرم کوتاه (Depression, anxiety and stress scales-21 short form) یا DASS-21 استفاده شد. این ابزار، از ۲۱ عبارت مرتبط با علایم عواطف منفی تشکیل شده است (۱۵). خرده‌مقیاس افسردگی شامل عباراتی است که خلق ناشاد، فقدان اعتماد به نفس، ناامیدی، بی‌ارزش بودن زندگی، فقدان علاقه برای درگیری در امور، عدم لذت بردن از زندگی و فقدان انرژی و قدرت را می‌سنجد. خرده‌مقیاس اضطراب، دارای عباراتی است که می‌کوشند تا بیش‌انگیزگی فیزیولوژیک،

بیماران مبتلا به فشار خون بالا مطرح می‌باشند و سبب شده است کنترل فشار خون بالا به عنوان یکی از چالش‌های بزرگ بهداشت عمومی تبدیل شود.

در ایران، مطالعات نشان می‌دهد که از مجموع بیماران مبتلا به فشار خون تشخیص داده شده، ۴۸/۱ درصد تحت درمان قرار گرفته‌اند و از این میزان، فقط بیماری ۲۱/۳ درصد افراد کنترل شده است (۴). در جهان، برآورد می‌گردد که تنها ۵۷ درصد از بیماران مبتلا به فشار خون تحت درمان، دارای فشار خون کنترل شده هستند (۵). تخمین زده می‌شود که حدود ۵۰ درصد از بیماران که داروهای ضد فشار خون برای آن‌ها تجویز می‌شود، در عرض یک سال درمان را قطع می‌نمایند (۶). به دلیل اهمیت پایبندی به مصرف دارو در مدیریت بیماری، درک کامل از عوامل مرتبط با پایبندی به مصرف دارو در بیماران مبتلا به فشار خون ضروری به نظر می‌رسد (۷).

دلایل بسیاری جهت عدم پایبندی به درمان دارویی فشار خون وجود دارد. شواهد، حاکی از تأثیر احتمالی بیمار، ارایه دهندگان خدمت و سیستم‌های ارایه‌ی خدمات در عدم پایبندی به درمان دارویی می‌باشند. ماهیت و عوامل مؤثر بر رفتار غیر سازگار مانند عدم پایبندی به درمان پیچیده است و به خوبی شناخته نشده است و در حال حاضر، جنبش گسترده‌ای در خصوص شناخت عوامل مرتبط با پایبندی به درمان در جوامع مختلف شکل گرفته است (۸). در مطالعات پیشین، عوامل مختلفی به عنوان متغیرهای پیش‌بینی‌کننده‌ی پایبندی به درمان ذکر شده است. در حالی که برخی از مطالعات، بر عوامل جمعیت‌شناختی متمرکز شده‌اند (۹). سایر مطالعات، ویژگی‌های جمعیت‌شناختی را کم اهمیت ذکر نموده و به بررسی عوامل روانی، تنش‌های اجتماعی و بیماری‌های روانی مانند افسردگی پرداخته‌اند (۱۰-۱۱).

مطالعه‌ی DiMatteo و همکاران، نشان می‌دهد که در مقایسه با بیماران غیر افسرده، بیماران مبتلا به افسردگی بیشتر از ۳ برابر عدم پایبندی به توصیه‌های درمانی را نشان می‌دهند (۱۲). Kretchy و همکاران نیز بیان می‌کنند که وجود مشکلات روانی در بیماران مبتلا به فشار خون، از شایع‌ترین مسایل محسوب می‌شوند؛ به صورتی که این محققین، وجود نشانه‌های اضطراب را در ۵۶ درصد، استرس را در ۲۰ درصد و افسردگی را در ۴ درصد از بیماران گزارش نموده‌اند و ضمن بیان ارتباط خلیات منفی با پایبندی به درمان، استرس بیماران را به عنوان مهم‌ترین عامل در عدم پایبندی آن‌ها ذکر می‌نمایند (۱۳). Surilena و همکاران نیز به اثربخشی مداخلات در زمینه‌ی بهبود سلامت روان در بیماران و تأثیر آن بر میزان پایبندی به درمان بیماران اشاره نموده‌اند (۱۴).

با وجود اهمیت توجه به عوامل روانی در پایبندی بیماران به

سؤالات، توسط جمع‌آوری کننده‌ی اطلاعات مورد بازبینی قرار گرفت. در این مطالعه، داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ (version 21, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. نسبت شاناس (OR یا Odd ratio) سطوح افسردگی، اضطراب و استرس در دو گروه دارای پایبندی مناسب به درمان و فاقد پایبندی مناسب به درمان با استفاده از مدل Logistic regression چند متغیره و فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد مورد بررسی قرار گرفت. نقش مخدوش کنندگی سن، جنسیت، تحصیلات و وضعیت تأهل در تحلیل لجستیک مورد توجه قرار گرفت و نتایج تحلیل تعدیل شده ارائه گردید.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری کلیه‌ی آزمون‌ها در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

اطلاعات ۳۰۰ نفر از افراد شرکت کننده در مطالعه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. میانگین سنی افراد شرکت کننده  $58/07 \pm 14/31$  سال بود که ۵۰/۳ درصد در گروه سنی ۴۶-۶۵ سال قرار داشتند. ۵۷/۷ درصد از شرکت کنندگان دارای پایبندی به درمان دارویی بالا یا متوسط بودند. ۶۰/۷ افراد مورد مطالعه زن و ۸۹/۳ درصد دارای همسر بودند. ۳۲ درصد از بیماران مورد مطالعه، دارای سطح تحصیلات راهنمایی بودند (جدول ۱).

جدول ۱. مشخصات افراد مورد مطالعه

متغیرها	تعداد (درصد)
پایبندی به درمان	پایبندی ۱۷۳ (۵۷/۷)
	عدم پایبندی ۱۲۷ (۴۲/۳)
سن (سال)	۲۵-۴۵ ۵۶ (۱۸/۷)
	۴۶-۶۵ ۱۵۱ (۵۰/۳)
	> ۶۶ ۹۳ (۳۱/۰)
جنسیت	مرد ۱۸۲ (۶۰/۷)
	زن ۱۱۸ (۳۹/۳)
سطح تحصیلات	بی‌سواد ۷۲ (۲۴/۰)
	راهنمایی و متوسطه ۹۶ (۳۲/۰)
	دیپلم ۸۴ (۲۸/۰)
	دانشگاهی ۴۸ (۱۶/۰)
وضعیت تأهل	مجرد ۳۲ (۱۰/۷)
	متاهل ۲۶۸ (۸۹/۳)

در افراد پای بند به درمان دارویی، میزان افسردگی در سطوح متوسط، شدید و بسیار شدید به ترتیب ۱۳/۳، ۹/۹ و ۶/۴ درصد بود؛ در حالی که این میزان در افراد بیمار با پایبندی کمتر نسبت به درمان، به ترتیب ۱۵/۷، ۱۷/۳ و ۱۶/۵ بود ( $P < 0/001$ ).

ترس‌ها و اضطراب موقعیتی را مورد ارزیابی قرار دهند و خرده مقیاس استرس، عباراتی چون دشواری در دستیابی به آرامش، تنش عصبی، تحریک پذیری و بی‌قراری را در بر می‌گیرد. هر خرده مقیاس، دارای ۷ سؤال می‌باشد و نمره‌ی نهایی از مجموع نمرات آن‌ها به دست می‌آید. به هر سؤال، نمره‌ی صفر (اصلاً) تا نمره‌ی ۳ (زیاد) اختصاص یافت. از آن جایی که این پرسش‌نامه فرم کوتاه مقیاس اصلی بود، نمره‌ی نهایی هر خرده مقیاس دو برابر شد و بر اساس طبقه‌بندی انجام شده در خصوص این ابزار، هر خرده مقیاس در پنج سطح عادی، خفیف، متوسط، شدید و بسیار شدید طبقه‌بندی شد. این نسخه، از لحاظ ویژگی‌های روان‌سنجی در مطالعات مختلف مورد بررسی قرار گرفته است. ضرایب همسانی درونی (Cronbach's alpha) کل مقیاس برابر با ۰/۹۳ و برای سه خرده مقیاس افسردگی، اضطراب و استرس به ترتیب ۰/۸۸، ۰/۸۲ و ۰/۹۰ گزارش شده است (۱۶).

یکی از روش‌های استاندارد و متداول به کار گرفته شده در بررسی میزان پایبندی به درمان دارویی، پرسش‌نامه‌ی خود گزارشی می‌باشد که به سبب هزینه و زمان مصرفی پایین، در بسیاری از تحقیقات مورد استفاده قرار می‌گیرد (۱۷). در مطالعه‌ی حاضر، به منظور بررسی میزان پایبندی به درمان بیماران، از ابزار پایبندی به درمان دارویی ۸ گزینه‌ای Morisky استفاده گردید. این ابزار، یکی از متداول‌ترین ابزار ساختارمند خود گزارش‌دهی در خصوص بررسی پایبندی به درمان دارویی در بیماری‌های مزمن می‌باشد. ابزار پایبندی به درمان دارویی Morisky، یکی از ابزارهای پایا ( $\alpha = 0/83$ ) در بررسی میزان پایبندی به درمان می‌باشد که به طور قابل توجهی با کنترل فشار خون همراه است. حساسیت یا شناسایی میزان کم در مقابل میزان بالای پایبندی به درمان این ابزار ۹۳ درصد و ویژگی آن ۵۳ درصد گزارش شده است. این ابزار، دارای ۸ سؤال با دامنه‌ی نمرات ۰-۸ به صورت اعداد صحیح می‌باشد. نمره‌ی بیشتر از ۲ به عنوان پایبندی کم، نمرات ۱-۲ به عنوان پایبندی متوسط و نمره‌ی ۰ به عنوان پایبندی بالا در نظر گرفته می‌شود (۱۸).

جمع‌آوری اطلاعات در سال ۱۳۹۵ و در فاصله‌ی زمانی ۳ ماهه انجام پذیرفت. بدین ترتیب که پس از انتخاب افراد مورد مطالعه، کارشناس مراکز طی تماس تلفنی، بیماران را جهت حضور در مطالعه دعوت نمود. در صورت عدم پذیرش بیماران، فرد دیگری جایگزین می‌شد. هنگام حضور بیماران، اهداف مطالعه برای آن‌ها توضیح داده شد و پس از گرفتن رضایت آن‌ها برای شرکت در مطالعه، پرسش‌نامه‌ها به صورت هم‌زمان در اختیار آنان قرار گرفت. ابزار به صورت خود گزارش‌دهی در حضور جمع‌آوری کننده‌ی اطلاعات تکمیل گردید. در پایان تکمیل توسط شرکت کنندگان، ابزار از نظر پاسخ‌گویی به کلیه‌ی

جدول ۲. توزیع فراوانی شدت افسردگی، اضطراب و استرس بر اساس میزان پایبندی افراد مورد مطالعه

شدت	افسردگی		اضطراب		استرس	
	پایبندی به درمان	عدم پایبندی به درمان	پایبندی به درمان	عدم پایبندی به درمان	پایبندی به درمان	عدم پایبندی به درمان
عادی	۸۷ (۵۰/۳)	۳۴ (۲۶/۸)	۸۶ (۴۹/۷)	۳۵ (۲۷/۶)	۱۰۴ (۶۰/۱)	۴۴ (۳۴/۶)
خفیف	۴۰ (۲۳/۱)	۳۰ (۲۳/۶)	۱۳ (۷/۵)	۱۱ (۸/۷)	۱۸ (۱۰/۴)	۱۲ (۹/۴)
متوسط	۲۳ (۱۳/۳)	۲۰ (۱۵/۷)	۴۳ (۲۴/۹)	۲۷ (۲۱/۳)	۳۱ (۱۷/۹)	۳۰ (۲۳/۶)
شدید	۱۲ (۶/۹)	۲۲ (۱۷/۳)	۱۵ (۸/۷)	۱۴ (۱۱/۰)	۱۴ (۸/۱)	۲۲ (۱۷/۳)
بسیار شدید	۱۱ (۶/۴)	۲۱ (۱۶/۵)	۱۶ (۹/۲)	۴۰ (۳۱/۵)	۶ (۳/۵)	۱۹ (۱۵/۰)
مقدار P	P < ۰/۰۰۱		P < ۰/۰۰۱		P < ۰/۰۰۱	

سطوح اضطراب نیز اختلاف معنی داری را بین گروه‌های پای بند مناسب و نامناسب به درمان به خصوص در سطح اضطراب بسیار شدید (۹/۲ درصد در مقابل ۳۱/۵ درصد) نشان می‌دهد (P < ۰/۰۰۱). در افراد پای بند به درمان دارویی، میزان استرس در سطوح متوسط، شدید و بسیار شدید به ترتیب ۱۷/۹، ۸/۱ و ۳/۵ درصد بود؛ در حالی که این میزان در افراد بیمار با پایبندی کمتر به درمان، به ترتیب ۲۳/۶، ۱۷/۳ و ۱۵/۰ درصد بود (P < ۰/۰۰۱) (جدول ۲).

در این مطالعه، ارتباط بین پایبندی به درمان و سطوح عادی،

خفیف، متوسط، شدید و بسیار شدید افسردگی، اضطراب و استرس با و بدون تعدیل متغیرهای دموگرافیک مورد بررسی قرار گرفت. بر اساس نتایج، بیمارانی که دارای سطح اضطراب بسیار شدید بودند، در مقابل بیماران دارای سطح اضطراب عادی، عدم پایبندی به درمان دارویی بیشتری را گزارش نمودند (OR = ۲/۸، Confidence interval = ۱/۰۷-۷/۳۸ یا CI ۹۵ درصد). این در حالی است که سایر سطوح اضطراب و همچنین شدت افسردگی و استرس، عوامل پیش‌بینی کننده‌ی معنی داری جهت پایبندی به درمان بیماران مورد مطالعه محسوب نمی‌شدند (جدول ۳).

جدول ۳. نسبت شانس و حدود اطمینان ۹۵ درصد سطوح مختلف افسردگی، اضطراب و استرس در دو گروه پای بند و غیر پای بند به درمان

متغیر	نسبت شانس و حدود اطمینان ۹۵ درصد			نسبت شانس و حدود اطمینان ۹۵ درصد		
	مقدار P	٪۹۵ CI	تعدیل شده*	مقدار P	٪۹۵ CI	تعدیل نشده
افسردگی	عادی	۰/۴۲۰	-	-	۰/۴۸۰	-
	خفیف	۰/۱۱۰	۰/۸۸-۳/۴۶	۱/۷۴	۰/۱۸۰	۰/۸۰-۳/۰۲
	متوسط	۰/۵۱۰	۰/۵۶-۳/۱۶	۱/۳۳	۰/۵۲۰	۰/۵۷-۳/۰۰
	شدید	۰/۱۲۰	۰/۸۱-۵/۶۴	۲/۱۳	۰/۱۱۰	۰/۸۳-۵/۵۴
	بسیار شدید	۰/۶۶۰	۰/۳۹-۴/۳۳	۱/۳۰	۰/۷۲۰	۰/۳۸-۳/۹۷
اضطراب	عادی	۰/۳۶۰	-	-	۰/۲۸۰	-
	خفیف	۰/۲۹۰	۰/۶۲-۴/۶۱	۱/۷۰	۰/۳۳۰	۰/۶۱-۴/۱۱
	متوسط	۰/۸۴۰	۰/۵۳-۲/۱۶	۱/۰۷	۰/۷۱۰	۰/۵۷-۲/۲۴
	شدید	۰/۴۳۰	۰/۵۶-۳/۷۱	۱/۴۵	۰/۳۸۰	۰/۶۰-۳/۶۹
	بسیار شدید	۰/۰۴۰	۱/۰۳-۷/۰۲	۲/۵۶	۰/۰۳۰	۱/۰۷-۷/۳۸
استرس	عادی	۰/۵۶۰	-	-	۰/۶۰۰	-
	خفیف	۰/۶۰۰	۰/۵۲-۳/۰۵	۱/۲۶	۰/۶۳۰	۰/۵۲-۲/۹۰
	متوسط	۰/۳۳۰	۰/۶۸-۳/۰۴	۱/۴۴	۰/۳۶۰	۰/۶۷-۲/۹۱
	شدید	۰/۲۱۰	۰/۷۰-۵/۱۳	۱/۸۹	۰/۲۳۰	۰/۶۸-۴/۷۹
	بسیار شدید	۰/۱۰۰	۰/۷۹-۱۱/۸۶	۳/۰۶	۰/۱۱۰	۰/۷۶-۱۱/۱۲

\* نتایج جهت متغیرهای سن، جنس، سطح تحصیلات و وضعیت تأهل تعدیل شده‌اند.

OR: Odd ratio; CI: Confidence interval

## بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که میزان عدم پایبندی کامل به درمان دارویی در بیماران مبتلا به فشار خون در اصفهان، ۵۷/۷ درصد می‌باشد. مقایسه مستقیم میزان عدم پایبندی به درمان دارویی، به سبب استفاده مطالعات مختلف از روش‌های متفاوت بررسی عدم پایبندی به درمان دارویی (بررسی تلفنی، شمارش قرص، پایش الکترونیک، خود گزارش دهی) مشکل می‌باشد. با این حال، گزارش میزان‌های عدم پایبندی به درمان در مطالعات مختلف، دامنه‌ی ۱۲-۲۸ درصد را نشان می‌دهد (۱۹-۲۱) که مطالعه‌ی حاضر در مقایسه با این مطالعات، میزان بالا و قابل توجهی محسوب می‌شود. به نظر می‌رسد روش‌های بررسی میزان پایبندی به درمان با استفاده از ابزارهای متفاوت در کنار ویژگی‌های جامعه‌های مورد مطالعه، نقش مهمی در بروز اختلاف در میزان عدم پایبندی به درمان دارویی داشته باشد. علاوه بر آن، از آن جایی که درصد بالایی از افراد در مطالعه‌ی حاضر را بیماران دارای سطح سواد پایین تشکیل می‌دادند، اختلاف بالای میزان عدم پایبندی به درمان در مطالعه‌ی حاضر با سایر مطالعات تبیین می‌شود.

Shilling و همکاران نیز بیان نموده‌اند که بیماران دارای سطح تحصیلات بالاتر، بیشتر با پزشک خود تعامل دارند و سؤالات بیشتری در رابطه با بیماری خود از پزشکشان می‌پرسند که همین امر، می‌تواند بر میزان پایبندی آن‌ها به درمان دارویی مؤثر باشد (۲۲).

در مطالعه‌ی حاضر، بیماران پایبند به درمان در مقابل بیماران دارای پایبندی کمتر به درمان داروهای کاهنده‌ی فشار خون، اختلاف معنی داری را در شدت افسردگی، اضطراب و استرس داشتند. این امر، نشان دهنده‌ی نقش مهم عوامل روان‌شناختی در پایبندی به درمان می‌باشد. Patel و همکاران نیز عوامل روان‌شناختی را عوامل مهمی در پایبندی به درمان بیماران مبتلا به فشار خون ذکر نموده‌اند (۲۳). مطالعه‌ی Ogedegbe و همکاران نیز نشان داده است که با مداخلات اثربخش بر روی عوامل روان‌شناختی از جمله استرس، می‌توان پایبندی به درمان را در بیماران مبتلا به فشار خون بالا، افزایش داد (۲۴).

به نظر می‌رسد افسردگی، اضطراب و استرس با تأثیر بر پذیرش بیماری از طرف بیماران، می‌تواند سبب بروز بسیاری از مشکلات گردد (۲). مطالعات دیگر نیز نشان می‌دهد که یکی از رویکردهای مهم در مواجهه با بیماری‌های مزمن، تلاش بیماران در جهت کسب آمادگی است (۲۵). داشتن آمادگی ذهنی و زمینه‌ی قبلی، عامل تسهیل‌کننده در جهت پذیرش بهتر درمان بیماری می‌باشد. مطالعات انجام شده نیز نشان می‌دهد آمادگی بیماران نقش مهمی در پایبندی به درمان آن‌ها دارد؛ به صورتی که علاوه بر کاهش زمان پذیرش درمان، سبب مدیریت بهتر درمان بیماری نیز

می‌گردد (۲۶). بر این اساس، می‌توان تبیین نمود که اختلالات روانی مانند افسردگی، اضطراب و استرس با تأثیر مخرب بر آمادگی روانی بیماران، سبب کاهش پذیرش بیماری و به دنبال آن کاهش پایبندی به درمان می‌گردد. اگر چه به نظر می‌رسد تعیین این روند، مطالعات بیشتری را طلب نماید (۲۷).

Kretchy و همکاران نیز همانند مطالعه‌ی حاضر اختلاف معنی داری را در سطوح افسردگی، اضطراب و استرس بیماران دارای پایبندی مناسب در مقایسه با بیماران با پایبندی پایین به درمان گزارش کرده‌اند. این در حالی است که این مطالعه، تنها استرس را به عنوان عامل پیش‌بینی‌کننده در پایبندی به درمان بیماران معرفی می‌کند (۱۳). در مطالعه‌ی حاضر، سطح بسیار شدید اضطراب به عنوان عامل پیش‌بینی‌کننده‌ی پایبندی به درمان تعیین شده است. این در حالی است که در مطالعه‌ی Krousel-Wood و همکاران، افسردگی و استرس با پایبندی درمان به داروهای کاهنده‌ی فشار خون در ارتباط است (۲۸). Barnes و همکاران نیز همسو با مطالعه‌ی حاضر، اضطراب ناشی از تعاملات نامناسب را یکی از تجارب نامطلوب بیماران معرفی می‌کند و بیان می‌دارد که این امر، عامل مهمی در عدم پی‌گیری درمان در بیماران مبتلا به فشار خون بالا می‌باشد (۲۹). به نظر می‌رسد ویژگی‌های فرهنگی، دانشی و اجتماعی افراد مورد مطالعه در پژوهش‌های مختلف و همچنین، ابزار سنجش شدت افسردگی، اضطراب و استرس، نقش مهمی در تفاوت نتایج مطالعات داشته است، اما در مجموع، بر اساس مطالعه‌ی حاضر و سایر مطالعات، به نظر می‌رسد سلامت روان فرد، یکی از مهم‌ترین عوامل در پذیرش بیماری و درمان و به دنبال آن، پایبندی به درمان بیماران مبتلا به فشار خون بالا محسوب می‌شود.

مطالعه‌ی حاضر، دارای محدودیت‌هایی بود. ارزیابی میزان پایبندی به درمان در مطالعه‌ی حاضر بر اساس خود گزارش‌دهی بود. برخی از مطالعات، دقت روش خود گزارش‌دهی را در تعیین پایبندی بیماران مورد تردید قرار داده‌اند (۲۱). از آن جایی که تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به فشار خون بالا در ایران به مطب‌ها و کلینیک‌های خصوصی مراجعه می‌کنند و از نظر خصوصیات دموگرافیک با افراد مراجعه‌کننده به مراکز بهداشتی و درمانی متفاوت هستند، نتایج این مطالعه را نمی‌توان به کلیه‌ی بیماران مبتلا به فشار خون بالا تعمیم داد.

ضمن آن که مطالعه‌ی حاضر، تصویر کاملی از کلیه‌ی عوامل مؤثر بر پایبندی به درمان دارویی در بیماران مبتلا به فشار خون را ارائه نمی‌نماید. با این حال، حجم نمونه‌ی قابل قبول، به کارگیری ابزار استاندارد و دقت در هنگام جمع‌آوری اطلاعات به گونه‌ای که اطلاعات جمع‌آوری شده دارای حداقل داده‌های مفقود بودند، از نقاط

## تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه‌ی دانشجویی دوره‌ی MPH پزشکی خانواده است که در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به شماره‌ی ۳۹۵۱۶۹ تصویب و با حمایت‌های این معاونت انجام شد. بدین وسیله از همکاران در این معاونت و نیز شرکت کنندگان در مطالعه‌ی قدردانی به عمل می‌آید.

قوت این مطالعه محسوب می‌شود.

بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، درک شدت افسردگی، استرس و اضطراب جهت اطمینان از پایبندی به درمان و دستیابی به نتایج درمانی مناسب در بیماران مبتلا به فشار خون بالا ضروری است. بر اساس نتایج مطالعه‌ی حاضر، اضطراب بسیار شدید می‌تواند یکی از عوامل مهم در عدم پایبندی به درمان دارویی محسوب گردد.

## References

- Najimi A, Mostafavi F, Sharifirad G, Golshiri P. Patient's beliefs about adherence to medication toward hypertension: A qualitative study. *International Journal of Advanced Biotechnology and Research* 2016; 7 (Special Issue3): 1555-61.
- Mostafavi F, Najimi A, Sharifirad G, Golshiri P. Beliefs about medicines in patients with hypertension: The instrument validity and reliability in Iran. *Mater Sociomed* 2016; 28(4): 298-302.
- Thompson AM, Hu T, Eshelbrenner CL, Reynolds K, He J, Bazzano LA. Antihypertensive treatment and secondary prevention of cardiovascular disease events among persons without hypertension: a meta-analysis. *JAMA* 2011; 305(9): 913-22.
- Najimi A, Mostafavi F, Sharifirad G, Golshiri P. Barriers to adherence to pharmacotherapy among patients with hypertension: A cross-sectional study. *Int J Med Res Health Sci* 2016, 5(7S): 47-53.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., et al. The seventh report of the joint national committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure: The JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289(19): 2560-72.
- Shermook KM. Impact of continuity of care and provider factors on medication adherence in patients with hypertension. Ann Arbor, MI: The Johns Hopkins University; 2009.
- Wu JR, Moser DK, Chung ML, Lennie TA. Predictors of medication adherence using a multidimensional adherence model in patients with heart failure. *J Card Fail* 2008; 14(7): 603-14.
- Zygmunt A, Olfson M, Boyer CA, Mechanic D. Interventions to improve medication adherence in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159(10): 1653-64.
- Verbrugge M, Verhaeghe S, Lauwaert K, Beeckman D, Van Hecke A. Determinants and associated factors influencing medication adherence and persistence to oral anticancer drugs: a systematic review. *Cancer Treat Rev* 2013; 39(6): 610-21.
- Yiannakopoulou EC, Papadopoulos JS, Cokkinos DV, Mountokalakis TD. Adherence to antihypertensive treatment: A critical factor for blood pressure control. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2005; 12(3): 243-9.
- Bender BG, Rand C. Medication non-adherence and asthma treatment cost. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4(3): 191-5.
- DiMatteo MR, Lepper HS, Croghan TW. Depression is a risk factor for noncompliance with medical treatment: Meta-analysis of the effects of anxiety and depression on patient adherence. *Arch Intern Med* 2000; 160(14): 2101-7.
- Kretchy IA, Owusu-Daaku FT, Danquah SA. Mental health in hypertension: Assessing symptoms of anxiety, depression and stress on anti-hypertensive medication adherence. *Int J Ment Health Syst* 2014; 8: 25.
- Surilena, Ismail RI, Irwanto, Djoerban Z, Utomo B, Sabarinah, et al. The effect of rational emotive behavior therapy (REBT) on antiretroviral therapeutic adherence and mental health in women infected with HIV/AIDS. *Acta Med Indones* 2014; 46(4): 283-91.
- Crawford JR, Henry JD. The Depression Anxiety Stress Scales (DASS): Normative data and latent structure in a large non-clinical sample. *Br J Clin Psychol* 2003; 42(Pt 2): 111-31.
- Sahebi A, Asghari MJ, Salari R. Validation of Depression Anxiety and Stress Scale (DASS-21) for an Iranian population. *J Iran Psychol* 2005; 4: 299-313. [In Persian].
- Gordis L, Markowitz M, Lilienfeld AM. The inaccuracy in using interviews to estimate patient reliability in taking medications at home. *Med Care* 1969; 7(1): 49-54.
- Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2008; 10(5): 348-54.
- Beardon PH, McGilchrist MM, McKendrick AD, McDevitt DG, MacDonald TM. Primary non-compliance with prescribed medication in primary care. *BMJ* 1993; 307(6908): 846-8.
- Kerse N, Buetow S, Mainous AG, III, Young G, Coster G, Arroll B. Physician-patient relationship and medication compliance: a primary care investigation. *Ann Fam Med* 2004; 2(5): 455-61.
- DiMatteo MR. Variations in patients' adherence to medical recommendations: A quantitative review of 50 years of research. *Med Care* 2004; 42(3): 200-9.
- Shilling V, Jenkins V, Fallowfield L. Factors affecting patient and clinician satisfaction with the clinical consultation: Can communication skills training for clinicians improve satisfaction? *Psychooncology* 2003; 12(6): 599-611.
- Patel RP, Taylor SD. Factors affecting medication adherence in hypertensive patients. *Ann Pharmacother* 2002; 36(1): 40-5.
- Ogedegbe GO, Boutin-Foster C, Wells MT, Allegrante JP, Isen AM, Jobe JB, et al. A randomized

- controlled trial of positive-affect intervention and medication adherence in hypertensive African Americans. *Arch Intern Med* 2012; 172(4): 322-6.
25. Hope CJ, Wu J, Tu W, Young J, Murray MD. Association of medication adherence, knowledge, and skills with emergency department visits by adults 50 years or older with congestive heart failure. *Am J Health Syst Pharm* 2004; 61(19): 2043-9.
26. Krueger KP, Berger BA, Felkey B. Medication adherence and persistence: a comprehensive review. *Adv Ther* 2005; 22(4): 313-56.
27. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004; 328(7440): 634-40.
28. Krousel-Wood M, Joyce C, Holt E, Muntner P, Webber LS, Morisky DE, et al. Predictors of decline in medication adherence: Results from the cohort study of medication adherence among older adults. *Hypertension* 2011; 58(5): 804-10.
29. Barnes S, Gott M, Payne S, Seamark D, Parker C, Gariballa S, et al. Communication in heart failure: perspectives from older people and primary care professionals. *Health Soc Care Community* 2006; 14(6): 482-90.



## The Role of Depression, Anxiety, and Stress in Medication Adherence in Patients with Hypertension

Parastoo Golshiri<sup>1</sup>, Anita Tavakoli<sup>2</sup>, Arash Najimi<sup>3</sup>, Azita Tavakoli<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Despite the importance of psychological factors in adherence to the treatment in patients with hypertension, a few studies have been done to identify the factors affecting adherence to treatment and particularly to investigate the role of psychology factors in Iranian population. This study aimed to investigate the role of mental health in adherence to medication in patients with hypertension in rural areas of Isfahan Province, Iran.

**Methods:** In this cross-sectional study, 300 patients with hypertension were studied. Multistage sampling was performed in health centers. Data collection tools included depression, anxiety and stress scale (DASS) short form and the Morisky 8-items medication adherence questionnaire. The odds ratio (OR) for different levels of depression, anxiety, and stress in both groups with appropriate adherence and non-appropriate adherence to treatment were determined. We used multivariate logistic regression model for statistical analysis.

**Findings:** Patients with very severe levels of anxiety were more non-adherent to drug therapy than those with normal levels of anxiety (OR = 2.8; CI95%: 1.07-7.38). While other levels of anxiety and severity of depression and stress were not significant predictors for predicting patients' adherence to treatment.

**Conclusion:** Understanding the severity of depression, stress, and anxiety to ensure adherence and treatment outcomes in patients with hypertension are essential. According to this study, very severe anxiety can be considered as an important predicting factor in the lack of adherence to medication.

**Keywords:** Hypertension, Medication adherence, Depression, Stress, Anxiety

**Citation:** Golshiri P, Tavakoli A, Najimi A, Tavakoli A. **The Role of Depression, Anxiety, and Stress in Medication Adherence in Patients with Hypertension.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(437): 781-8.

1- Associate Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
2- MPH Student, Department of Community Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
3- Assistant Professor, Department of Medical Education, Medical Education Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
4- Researcher, Medical Education Development Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
**Corresponding Author:** Arash Najimi, Email: najimiarash@yahoo.com

## بررسی تأثیر لووتیروکسین بر Demyelination موضعی القا شده با لیزولستین در کیاسمای بینایی موش‌های نر

بهمن رشیدی<sup>۱</sup>، کبری پیغانی<sup>۲</sup>، فاطمه خانی<sup>۳</sup>، آرین رفیعی‌زاده<sup>۴</sup>، حجت‌اله علایی<sup>۵</sup>، پرهام رئیسی<sup>۵</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** یکی از اختلالات بارز در Multiple sclerosis (MS)، آسیب سیستم بینایی است که به دلیل Demyelination ایجاد می‌گردد. مطالعات انجام شده، وجود یک ارتباط میان بیماری‌های دمی‌لینه کننده‌ی سیستم مرکزی اعصاب و اختلالات تیروئید را پیشنهاد کرده‌اند. بر این اساس، درمان‌های افزایش دهنده‌ی سطح هورمون‌های تیروئیدی در MS فواید احتمالی دارند. بنابراین، مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی اثرات لووتیروکسین بر Remyelination/Demyelination القا شده با لیزولستین در کیاسمای بینایی موش‌ها انجام شد.

**روش‌ها:** Demyelination موضعی با تزریق ۲ میکرولیتر لیزولستین ۱ درصد در کیاسمای اپتیک موش‌ها ایجاد گردید. ۶ گروه مورد مطالعه، شامل گروه‌های شاهد، Sham، تخریب (MS)، تخریب- لووتیروکسین با دزهای ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم (در تمام گروه‌ها n = ۹) بودند. Remyelination/ Demyelination ۷، ۱۴ و ۲۱ روز پس از شروع درمان ارزیابی گردید. تغییرات ریخت- بافت‌شناسی گروه‌های مورد مطالعه با استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین، با گروه شاهد، مقایسه و ارزیابی شد.

**یافته‌ها:** به دنبال تزریق لیزولستین درون کیاسمای اپتیک، Demyelination وسیعی رخ داد و با گذشت زمان وسعت آن کاهش یافت که نشان دهنده‌ی Remyelination در این ناحیه بود. به دنبال درمان با لووتیروکسین، کاهش چشم‌گیری در میزان Demyelination در گروه‌های درمانی نسبت به گروه MS مشاهده گردید. این کاهش، در دز ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم بارزتر بود.

**نتیجه‌گیری:** نتایج مطالعه نشان می‌دهد که تزریق لیزولستین، موجب یک Demyelination برگشت پذیر در کیاسمای اپتیک می‌گردد. لووتیروکسین، توانست ضمن ایجاد اثرات محافظتی در مقابل القای Demyelination، موجب تسریع در Remyelination گردد. بنابراین، احتمال می‌رود هورمون‌های تیروئیدی دارای اثرات بهبود دهنده در بیماری MS باشند. هر چند، مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

**واژگان کلیدی:** Multiple sclerosis، لیزولستین، لووتیروکسین، غلاف میلین، کیاسمای بینایی

**ارجاع:** رشیدی بهمن، پیغانی کبری، خانی فاطمه، رفیعی‌زاده آرین، علایی حجت‌اله، رئیسی پرهام. **بررسی تأثیر لووتیروکسین بر Demyelination موضعی القا شده با لیزولستین در کیاسمای بینایی موش‌های نر.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۳۷): ۷۸۹-۷۹۵

### مقدمه

Multiple sclerosis (MS) یک بیماری خود ایمنی سیستم اعصاب مرکزی (Central nervous system یا CNS) است که با التهاب و تخریب میلین همراه است. این اختلالات، موجب آسیب برگشت ناپذیر آکسون‌ها می‌گردد که فرد بیمار را با ناتوانی‌های جدی مواجه

می‌کند. با وجود شیوع این بیماری، درمان مؤثری برای پیش‌گیری از آسیب‌های عصبی آن وجود ندارد (۱). حدود ۷۰ درصد از افراد دچار MS، به دلیل تخریب میلین در کیاسما و عصب بینایی، دچار اختلال دید می‌گردند و این اختلالات، حتی قبل از تشخیص قطعی بیماری ایجاد می‌گردد (۲). به دنبال حملات دمی‌لینه کننده به ویژه در سیستم

۱- دانشیار، گروه علوم تشریحی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

۳- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

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

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

شدند. آزمایش‌های حیوانی، مورد پذیرش کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بود و تمامی آزمایش‌ها، بر اساس شیوه‌نامه‌های اخلاقی مراقبت و کاربرد حیوانات آزمایشگاهی (NIH Publications No. 80-23; revised 1996) صورت گرفت. گروه‌های مورد مطالعه، شامل ۶ گروه شاهد، Sham، تخریب (MS)، تخریب-لووتیروکسین در دزهای ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم (در تمام گروه‌ها  $n = 9$ ) بودند.

**ایجاد مدل Demyelination و درمان‌ها:** موش‌ها با تزریق داخل صفاقی ۴۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم کلرال هیدرات (۱۷) بیهوش شدند و جهت دستیابی به کیاسمای بینایی (به مختصات قدامی-خلفی ۳/۰، طرفی صفر و شکمی ۹/۸ میلی‌متر) از روش جراحی استروتاکسی استفاده گردید (۱۸). کانول تزریق به یک پمپ Microinjection وصل بود و توسط آن در گروه‌های تخریب، ۲ میکرولیتر لیزولستین ۱ درصد در نرمال سالین استریل با  $pH = 7.4$  (Sigma, USA) به داخل کیاسما تزریق گردید (۱۴). گروه شاهد نیز تحت جراحی قرار گرفتند، اما به جای لیزولستین، حجم مساوی از نرمال سالین به داخل کیاسمای آن‌ها تزریق گردید. محلول‌ها در طول مدت ۳ دقیقه تزریق گردیدند و برای جلوگیری از برگشت آن‌ها از مسیر تزریق کانول، به مدت ۵ دقیقه‌ی دیگر نیز در محل تزریق حفظ و سپس، خارج گردید. موش‌ها جهت بهبودی پس از جراحی به مدت ۳ روز جداگانه نگهداری شدند و پس از آن در گروه‌های مختلف مورد مطالعه لووتیروکسین (Sigma, USA) به صورت داخل صفاقی به مدت ۲۱ روز با دزهای ۲۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم تزریق گردید (۱۹). گروه‌های Sham و MS نیز حجم مساوی از نرمال سالین به عنوان دارونما به صورت داخل صفاقی دریافت کردند.

**مطالعه‌ی بافت‌شناسی:** جهت بررسی Remyelination/Demyelination، ۷، ۱۴ و ۲۱ روز پس از شروع درمان در هر روز از هر یک از گروه‌ها سه موش به صورت تصادفی انتخاب و پس از بیهوشی توسط تزریق داخل صفاقی کلرال هیدرات و جدا کردن سر، ناحیه‌ی کیاسما بینایی جهت مطالعه‌ی بافت‌شناسی جدا گردید. بافت جدا شده، به مدت ۲۴ ساعت در فرم‌آلدئید ۱۰ درصد ( $pH = 7$ ) در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد تثبیت گردید. سپس، مراحل پاساز بافتی برای مراحل آب‌گیری، شفاف‌سازی و تلقیح پارافین و در نهایت، قالب‌گیری انجام شد.

جهت بررسی ریخت-بافت‌شناسی، برش‌های سریالی از ناحیه‌ی جلو به عقب (کرونال) تهیه گردید. لازم به ذکر است از ناحیه‌ی جلو تا عقب به فاصله‌ی هر ۵۰۰ میکرون، یک برش با ضخامت ۵ میکرومتر توسط میکروتوم برش‌گیری و بر روی لام قرار داده شد و در طول شب، جهت خشک شدن در آن قرار داده شد. جهت

بینایی، بازسازی مجدد میلین تا حدودی رخ می‌دهد که وابسته به تکثیر و مهاجرت سلول‌های پیش‌ساز می‌باشد (۳). اما این Remyelination کافی نیست و آسیب‌های ماندگاری پس از هر حمله باقی می‌ماند (۴). تنها درمان مؤثر در این اختلال، بازیابی میلین است که توسط سلول‌های پیش‌ساز الیگودندروسیتی (Oligodendrocyte progenitor cells یا OPC) انجام می‌گیرد (۵). تکثیر و تکامل OPC‌ها به الیگودندروسیت‌های تولیدکننده‌ی میلین، تحت تأثیر عوامل زیادی نظیر هورمون‌های تیروئیدی قرار می‌گیرد و یکی از دلایل احتمالی برای توقف Remyelination، عدم پاسخ‌دهی مناسب OPC‌ها به عوامل تحریک‌کننده است (۶).

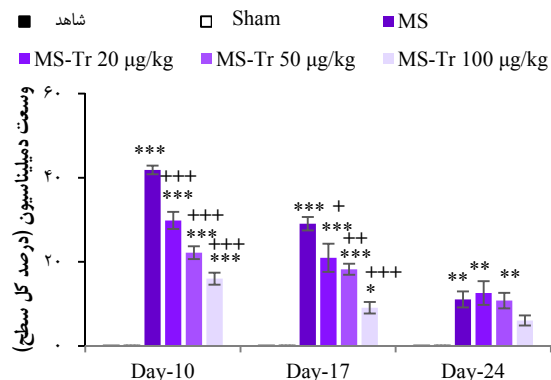
هورمون‌های تیروئیدی، نقش مهمی را در تکامل سیستم عصبی از دوره‌ی پیش از تولد تا زمان بلوغ بازی می‌کنند (۷-۸). این هورمون‌ها، برای تکامل الیگودندروسیت‌ها و همچنین، مهاجرت آن‌ها به محل‌هایی که دچار Demyelination شده‌اند، ضروری هستند (۹). هورمون‌های تیروئیدی نه تنها در دوران تکامل اولیه‌ی عصبی، بلکه در دوران بلوغ نیز باعث تحریک ساخت الیگودندروسیت‌های بیشتر از سلول‌های بنیادی چند استعدادی می‌گردند (۵). مطالعات نشان داده‌اند که ارتباط بارزی میان بیماری‌های دمیلینه‌کننده‌ی CNS و بیماری‌های تیروئید وجود دارد (۱۰) و پیشنهاد شده است درمان‌هایی که با افزایش سطح هورمون‌های تیروئیدی همراه هستند، ممکن است برای بیماران MS سودمند باشد (۱۱).

از آن جایی که در مدل تزریق لیزولستین هم Demyelination و Remyelination رخ می‌دهد، بنابراین، یک مدل مناسب برای ارزیابی اثرات درمانی عوامل گوناگون در مراحل مختلف بیماری MS است (۱۲-۱۳). همچنین، کیاسمای بینایی فاقد جسم سلولی نوروهاست و بنابراین، ناحیه‌ی مناسبی جهت ارزیابی پرولیفراسیون و تمایز الیگودندروسیت‌ها می‌باشد (۱۴). در مطالعات قبلی، مشاهده گردید که لووتیروکسین موجب بهبود آسیب بینایی القا شده با تزریق لیزولستین درون کیاسمای اپتیک می‌گردد (۱۵) و با تأثیر بر عوامل پیش‌تهایی، موجب تعدیل سیستم ایمنی در این مدل التهابی می‌گردد (۱۶). از این رو، هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، ارزیابی اثرات بافت‌شناسی لووتیروکسین بر Remyelination در کیاسمای اپتیک به دنبال Demyelination موضعی القا شده از طریق لیزولستین در موش‌های بالغ بود.

## روش‌ها

حیوانات مورد آزمایش، موش‌های نر از نژاد Wistar با وزن ۲۵۰-۳۰۰ گرم بودند که به صورت چهارتایی در هر قفس و چرخه‌ی روشنی/تاریکی ۱۲ ساعته و دسترسی آزادانه به آب و غذا نگهداری

معنی داری بین گروه‌های شاهد و Sham وجود نداشت، اما به دنبال تزریق لیزولستین درون کیاسمای اپتیک، Demyelination وسیعی روی داد و با گذشت زمان، وسعت آن کاهش یافت که نشان دهنده‌ی Remyelination در این ناحیه بود. نتایج نشان می‌دهد تفاوت معنی داری بین وسعت Demyelination در روزهای ۱۰ ( $P < 0/001$ )، ۱۷ ( $P < 0/001$ ) و ۲۴ ( $P < 0/010$ ) پس از تزریق بین گروه‌های شاهد و MS وجود داشت (شکل ۲).



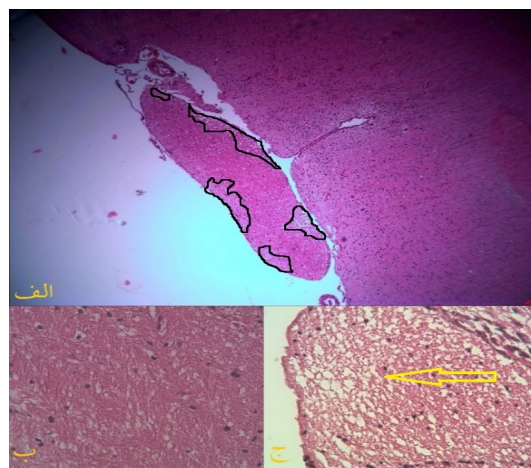
شکل ۲. اثر لووتیروکسین بر وسعت Demyelination پس از تزریق لیزولستین در کیاسمای اپتیک موش. MS گروه تخریب است و MS-Tr گروه تخریب-لووتیروکسین است. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان شده است.

\*  $P < 0/05$ , \*\*  $P < 0/01$  و \*\*\*  $P < 0/001$  تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه شاهد؛ +  $P < 0/05$ , ++  $P < 0/01$  و +++  $P < 0/001$  تفاوت معنی دار در مقایسه با گروه Multiple sclerosis (MS) (در تمام گروه‌ها  $n = 9$ )

در روز ۱۰ پس از تزریق لیزولستین در کیاسمای اپتیک و به دنبال درمان با لووتیروکسین، هر چند تفاوت معنی داری بین این گروه‌های تحت درمان و شاهد وجود داشت ( $P < 0/001$ )، اما در همه‌ی گروه‌ها، کاهش چشم‌گیری در میزان Demyelination نسبت به گروه MS مشاهده گردید ( $P < 0/001$ ). این کاهش، در دز ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم نسبت به دزهای ۲۰ ( $P < 0/001$ ) و ۵۰ میکروگرم/کیلوگرم ( $P < 0/050$ ) چشم‌گیر بود. همچنین، تفاوت معنی داری بین دزهای ۲۰ و ۵۰ میکروگرم/کیلوگرم نیز وجود داشت ( $P < 0/050$ ) (شکل ۲).

در روز ۱۷ پس از تزریق گروه‌های تحت درمان با لووتیروکسین شامل ۲۰ و ۵۰ میکروگرم/کیلوگرم ( $P < 0/001$ ) و نیز ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم ( $P < 0/050$ )، همچنان تفاوت معنی داری نسبت به گروه شاهد وجود داشت. در مقایسه با گروه MS، هر سه دز ۲۰ ( $P < 0/050$ )، ۵۰ ( $P < 0/001$ ) و ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم به ( $P < 0/001$ ) کاهش چشم‌گیری را در میزان Demyelination

رنگ‌آمیزی لام‌ها به مدت ۱۰ دقیقه در محلول هماتوکسیلین ۰/۱ درصد قرار گرفتند و پس از شستشو به مدت ۱۵ دقیقه در آب، برای ۵ دقیقه‌ی دیگر در محلول ۰/۱ درصد ائوزین قرار داده شدند و در نهایت، توسط آب مقطر شستشو شدند. پس از پاساژ در اتانول، لامل‌گذاری انجام و وضعیت میلین در برش‌های بافتی با استفاده از نرم‌افزار Motic image 2 ارزیابی گردید. برای اندازه‌گیری نسبت سطحی Demyelination نسبت به کل برش بافتی کیاسما، کل سطح اندازه‌گیری و نسبت سطح Demyelination درصد گرفته شد و میانگین نسبت سطحی گروه‌ها با یکدیگر مقایسه گردید (شکل ۱).



شکل ۱. اثر لووتیروکسین بر Remyelination/Demyelination

پس از تزریق لیزولستین در کیاسمای اپتیک موش. الف: نمای ریخت-بافت‌شناسی از کیاسمای اپتیک در موش. مناطق مشخص شده در کادر سیاه که خاصیت ائوزینوفیلی کمتری نشان می‌دهند، جزء مناطق دمیلینه محاسبه گردید. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین/ائوزین (بزرگ‌نمایی ۴×). ب: نمای ریخت‌شناسی از کیاسمای اپتیک سالم در موش، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین/ائوزین (بزرگ‌نمایی ۴۰×). ج: نمای ریخت‌شناسی از کیاسمای اپتیک دمیلینه در موش، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین/ائوزین (بزرگ‌نمایی ۴۰×).

**روش‌های آماری:** نتایج از لحاظ آماری با استفاده از آزمون‌های One-way ANOVA و Repeated measures ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey ارزیابی شد. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان گردید و  $P < 0/050$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

**نتایج مطالعه‌ی بافت‌شناسی با استفاده از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین:** بر اساس شکل ۲، بررسی‌های بافت‌شناسی نشان داد که از لحاظ Myelination و تخریب میلین به دنبال تزریق دارونما، تفاوت

وجود آوردند. این کاهش، به ویژه در دز ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم ( $P < 0/010$ ) نسبت به دزهای ۲۰ و ۵۰ میکروگرم/کیلوگرم ( $P < 0/050$ ) چشم‌گیر بود (شکل ۲).

در روز ۲۴ پس از تزریق، به غیر از گروه درمان با دز ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم، بقیه‌ی گروه‌های تحت درمان با لووتیروکسین تفاوت معنی‌داری را نسبت به گروه شاهد نشان دادند ( $P < 0/010$ ). تفاوت چشم‌گیری بین گروه MS و گروه‌های تحت درمان مشاهده نشد (شکل ۲).

### بحث

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که پس از تزریق لیزولسیتین، به خصوص طی روزهای ۱۰ و ۱۷ پس از تزریق، Demyelination شدیدتری در ناحیه‌ی کیاسمای اپتیک رخ داد، اما طی روزهای بعد، میزان آن کاهش یافت و به گروه شاهد نزدیک گردید. این نتایج در راستای مطالعات قبلی بود که نشان دادند بیشتر آسیب میلین طی ۱۴-۷ روز پس از تزریق لیزولسیتین ایجاد می‌گردد و پس از آن، Remyelination خودبه‌خود رخ می‌دهد (۲۱-۲۰).

در گروه‌های دریافت‌کننده‌ی لووتیروکسین، طی روزهای ۱۰ و ۱۷ که مرحله‌ی Demyelination بود، کاهش چشم‌گیری در میزان تخریب میلین مشاهده گردید، اما پس از ۲۴ روز از تزریق لیزولسیتین که مرحله‌ی Remyelination بود، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌های آسیب و درمان شده مشاهده نشد و تنها لووتیروکسین با دز ۱۰۰ میکروگرم/کیلوگرم توانست میزان میلین را به سطح گروه کنترل برساند.

هورمون‌های تیروئیدی، دارای نقش بارزی در سازمان‌بندی و عملکرد مغز در تمام مراحل زندگی هستند (۸). هر چند این اثرات، به خصوص در دوران جنینی به خوبی نشان داده شده است (۲۲)، در بالغین نیز دارای اثرات عمیقی بر عملکرد مغزی است، اما مکانیسم‌های درگیر در دوران بلوغ کمتر شناخته شده است (۸). مطالعات نشان داده‌اند که هورمون‌های تیروئیدی، نقش مهمی در پیشبرد Remyelination در آسیب‌ها و بیماری‌ها بازی می‌کنند و نقص فعالیت آن‌ها، منجر به کاهش تولید میلین می‌گردد (۹). علاوه بر این، نشان داده شده است که هورمون‌های تیروئیدی بر نوروزن در بالغین نیز تأثیر دارند (۸). در این مطالعه، مشاهده شد که لووتیروکسین با پیش‌گیری از گسترش تخریب میلین به ویژه در مرحله‌ی Demyelination و همچنین، تسریع مرحله‌ی Remyelination با دز بالا، تأثیر مطلوبی بر بهبود آسیب القا شده داشت.

هورمون‌های تیروئیدی، می‌توانند از طریق ناقل‌های موجود در شبکه‌ی کروئید، وارد بافت مغز شوند و همه‌ی انواع سلول‌های این منطقه را تحت تأثیر قرار دهند. Myelination، یک فرایند وابسته به

هورمون‌های تیروئیدی است و نقش مهمی در تولید و تکامل الیگودندروسیت‌ها ایفا می‌کند (۵). از آن جایی که Remyelination نیاز به تکرار مجدد مراحل تکاملی اولیه برای Myelination را دارد (۲۳)، بنابراین، احتمال می‌رود Remyelination در MS نیز نیاز به هورمون‌های تیروئیدی داشته باشد. در مرحله‌ی حاد MS، پرولیفراسیون OPC‌ها افزایش چشم‌گیری می‌یابد، اما آن‌ها قادر به بلوغ و تبدیل به الیگودندروسیت‌های تولیدکننده‌ی میلین نیستند (۲۴). احتمال دارد این توقف تمایز، وابسته به سیتوکاین‌های التهابی باشد که در مراحل اولیه‌ی التهاب، افزایش می‌یابند (۵). علاوه بر این، تماس پیش‌سازها با سیتوکاین‌های پیش‌التهابی، موجب اختلال در توانایی آن‌ها برای تولید OPC‌ها و در نتیجه، فقدان OPC در ضایعات مزمن می‌گردد (۲۵).

سیتوکاین‌های پیش‌التهابی، همچنین می‌توانند از بلوغ OPC‌ها که توسط هورمون‌های تیروئیدی القا می‌گردند، جلوگیری کنند. این سیتوکاین‌ها، از طریق تأثیر بر آنزیم دیدیناز و بیان گیرنده‌های هورمون‌های تیروئیدی، موجب هیپوتیروئیدسم موضعی می‌گردند (۲۶-۲۷) و احتمال می‌رود OPC‌ها را از تحریکات هورمون‌های تیروئیدی برای تمایز به الیگودندروسیت‌های تولیدکننده‌ی میلین محروم کنند. بنابراین، کاربرد هورمون‌های تیروئید در بیماری‌های دمی‌لینه شونده، فواید احتمالی دارد و نتایج این مطالعه نیز این موضوع را تأیید می‌کند؛ هر چند نیاز به بررسی‌های بیشتری جهت شناخت مکانیسم‌های مربوط وجود دارد.

نتایج این مطالعه، نشان داد که لووتیروکسین به ویژه در مرحله‌ی Demyelination، می‌تواند از تخریب ناشی از تزریق لیزولسیتین پیش‌گیری نماید که نشان دهنده‌ی تأثیر هورمون‌های تیروئیدی بر فرایندهای التهابی و پیش‌برنده‌ی تخریب میلین است. احتمال می‌رود هورمون‌های تیروئیدی، از طریق اثر بر سلول‌های ایمنی بتوانند بر سلامت میلین تأثیر بگذارند (۲۸). مطالعات نشان داده‌اند که غلظت بالای تیروکسین، موجب سرکوب نسخه‌برداری در سلول‌های T می‌شود و تولید سیتوکاین‌های پیش‌التهابی را به شدت کاهش می‌دهد (۲۹). بنابراین، هورمون‌های تیروئیدی می‌توانند از طریق کاهش این سیتوکاین‌ها، موجب حفظ پرولیفراسیون و تمایز OPC به الیگودندروسیت‌ها گردند. علاوه بر این، هورمون‌های پیش‌گفته، می‌توانند از طریق تأثیر بر سایر سلول‌ها نظیر آستروسیت‌ها (۳۰)، ساخت و سازمان‌بندی پروتئین‌های اسکلت سلولی (۳۱) و ماتریکس خارج سلولی (۳۲) بر فرایند Demyelination و Remyelination تأثیر بگذارند.

در این مطالعه، مشاهده گردید که لووتیروکسین قادر است تخریب میلین را که با تزریق لیزولسیتین در کیاسمای بینایی القا شده



## تشریح و قدردانی

مقاله‌ی حاضر برگرفته از طرح پژوهشی به شماره‌ی ۱۹۳۱۰۵ مصوب معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است که با حمایت‌های مالی این معاونت اجرا شده است.

بود، التیام بخشید. بنابراین، احتمال آن وجود دارد که لووتیروکسین در بیماری‌هایی که با تخریب میلین همراه است، کمک کننده باشد؛ به ویژه در دزهایی که با اثرات احتمالی هیپرتیروئیدیسم همراه است. با این وجود، با توجه به اثرات جدی هیپرتیروئیدیسم، استفاده از این روش درمانی، به بررسی و مطالعات بیشتری نیاز دارد.

## References

- Sattler MB, Merkler D, Maier K, Stadelmann C, Ehrenreich H, Bahr M, et al. Neuroprotective effects and intracellular signaling pathways of erythropoietin in a rat model of multiple sclerosis. *Cell Death Differ* 2004; 11(Suppl 2): S181-S192.
- Guazzo EP. A technique for producing demyelination of the rat optic nerves. *J Clin Neurosci* 2005; 12(1): 54-8.
- Franklin RJ. Why does remyelination fail in multiple sclerosis? *Nat Rev Neurosci* 2002; 3(9): 705-14.
- Stangel M, Hartung HP. Remyelinating strategies for the treatment of multiple sclerosis. *Prog Neurobiol* 2002; 68(5): 361-76.
- Calza L, Fernandez M, Giardino L. Cellular approaches to central nervous system remyelination stimulation: thyroid hormone to promote myelin repair via endogenous stem and precursor cells. *J Mol Endocrinol* 2010; 44(1): 13-23.
- Lachapelle F, Avellana-Adalid V, Nait-Oumesmar B, Baron-Van EA. Fibroblast growth factor-2 (FGF-2) and platelet-derived growth factor AB (PDGF AB) promote adult SVZ-derived oligodendrogenesis in vivo. *Mol Cell Neurosci* 2002; 20(3): 390-403.
- Preau L, Fini JB, Morvan-Dubois G, Demeneix B. Thyroid hormone signaling during early neurogenesis and its significance as a vulnerable window for endocrine disruption. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1849(2): 112-21.
- Remaud S, Gothie JD, Morvan-Dubois G, Demeneix BA. Thyroid hormone signaling and adult neurogenesis in mammals. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 5: 62.
- Dugas JC, Ibrahim A, Barres BA. The T3-induced gene KLF9 regulates oligodendrocyte differentiation and myelin regeneration. *Mol Cell Neurosci* 2012; 50(1): 45-57.
- Greer JM, Broadley S, Pender MP. Reactivity to Novel Autoantigens in Patients with Coexisting Central Nervous System Demyelinating Disease and Autoimmune Thyroid Disease. *Front Immunol* 2017; 8: 514.
- Al-Khamis FA. Serum Vitamin B12 and thyroid hormone levels in Saudi patients with multiple sclerosis. *J Family Community Med* 2016; 23(3): 151-4.
- Mozafari S, Sherafat MA, Javan M, Mirnajafi-Zadeh J, Tiraihi T. Visual evoked potentials and MBP gene expression imply endogenous myelin repair in adult rat optic nerve and chiasm following local lysolecithin induced demyelination. *Brain Res* 2010; 1351: 50-6.
- Lachapelle F, Bachelin C, Moissonnier P, Nait-Oumesmar B, Hidalgo A, Fontaine D, et al. Failure of remyelination in the nonhuman primate optic nerve. *Brain Pathol* 2005; 15(3): 198-207.
- Asghari AA, Azarnia M, Mirnajafi-Zadeh J, Javan M. Adenosine A1 receptor agonist, N6-cyclohexyladenosine, protects myelin and induces remyelination in an experimental model of rat optic chiasm demyelination; electrophysiological and histopathological studies. *J Neurol Sci* 2013; 325 (1-2): 22-8.
- Payghani C, Khani F, Rafiee Zadeh A, Reisi P, Alaei H, Rashidi B. Effects of levothyroxine on visual evoked potential impairment following local injections of lysolecithin into the rat optic chiasm. *Int J Prev Med* 2017. [Epub ahead of print].
- Payghani C, Khani F, Rafiee Zadeh A, Reisi P, Alaei H, Rashidi B. The effect of levothyroxine on serum levels of interleukin 10 and interferon-gamma in rat model of multiple sclerosis. *Adv Biomed Res* 2017. [Epub ahead of print].
- Moghaddasi M, Javanmard SH, Reisi P, Tajadini M, Taati M. The effect of regular exercise on antioxidant enzyme activities and lipid peroxidation levels in both hippocampi after occluding one carotid in rat. *J Physiol Sci* 2014; 64(5): 325-32.
- Paxinos G, Watson C. *The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates*. 5<sup>th</sup> ed. San Diego, CA: Academic Press; 2004. p. 387.
- Wu CY, Liu B, Wang HL, Ruan DY. Levothyroxine rescues the lead-induced hypothyroidism and impairment of long-term potentiation in hippocampal CA1 region of the developmental rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 256(2): 191-7.
- Mozafari S, Javan M, Sherafat MA, Mirnajafi-Zadeh J, Heibatollahi M, Pour-Beiranvand S, et al. Analysis of structural and molecular events associated with adult rat optic chiasm and nerves demyelination and remyelination: possible role for 3<sup>rd</sup> ventricle proliferating cells. *Neuromolecular Med* 2011; 13(2): 138-50.
- Dehghan S, Javan M, Pourabdolhossein F, Mirnajafi-Zadeh J, Baharvand H. Basic fibroblast growth factor potentiates myelin repair following induction of experimental demyelination in adult mouse optic chiasm and nerves. *J Mol Neurosci* 2012; 48(1): 77-85.
- Bernal J. Thyroid hormone receptors in brain development and function. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2007; 3(3): 249-59.
- Miller RH, Mi S. Dissecting demyelination. *Nat Neurosci* 2007; 10(11): 1351-4.

24. Kuhlmann T, Miron V, Cui Q, Wegner C, Antel J, Bruck W. Differentiation block of oligodendroglial progenitor cells as a cause for remyelination failure in chronic multiple sclerosis. *Brain* 2008; 131(Pt 7): 1749-58.
25. Pluchino S, Muzio L, Imitola J, Deleidi M, Alfarò-Cervello C, Salani G, et al. Persistent inflammation alters the function of the endogenous brain stem cell compartment. *Brain* 2008; 131(Pt 10): 2564-78.
26. Kwakkel J, Wiersinga WM, Boelen A. Interleukin-1beta modulates endogenous thyroid hormone receptor alpha gene transcription in liver cells. *J Endocrinol* 2007; 194(2): 257-65.
27. Papanicolaou DA. Euthyroid Sick Syndrome and the role of cytokines. *Rev Endocr Metab Disord* 2000; 1(1-2): 43-8.
28. Pallinger E, Csaba G. A hormone map of human immune cells showing the presence of adrenocorticotrophic hormone, triiodothyronine and endorphin in immunophenotyped white blood cells. *Immunology* 2008; 123(4): 584-9.
29. Yao C, Zhang J, Wang L, Guo Y, Tian Z. Inhibitory effects of thyroxine on cytokine production by T cells in mice. *Int Immunopharmacol* 2007; 7(13): 1747-54.
30. Trentin AG. Thyroid hormone and astrocyte morphogenesis. *J Endocrinol* 2006; 189(2): 189-97.
31. Berbel P, Guadano-Ferraz A, Angulo A, Ramon CJ. Role of thyroid hormones in the maturation of interhemispheric connections in rats. *Behav Brain Res* 1994; 64(1-2): 9-14.
32. Mendes-de-Aguiar CB, Costa-Silva B, Alvarez-Silva M, Tasca CI, Trentin AG. Thyroid hormone mediates syndecan expression in rat neonatal cerebellum. *Cell Mol Neurobiol* 2008; 28(6): 795-801.

## The Effect of Levothyroxine on Lysolecithin-Induced Local Demyelination in Optic Chiasm of Male Rats

Bahman Rashidi<sup>1</sup>, Cobra Payghani<sup>2</sup>, Fatemeh Khani<sup>2</sup>, Aryan Rafieezadeh<sup>3</sup>,  
Hojjatallah Alaei<sup>4</sup>, Parham Reisi<sup>5</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** One of the significant problems in multiple sclerosis (MS) is damage to the visual system, which is the result of demyelination. Studies have suggested a link between central nervous system demyelinating diseases and thyroid disorders, and probably the treatments that increase the level of thyroid hormones are beneficial in multiple sclerosis. Therefore, in this study, the effects of levothyroxine on lysolecithin-induced demyelination/remyelination in rat's optic chiasm were evaluated.

**Methods:** Local demyelination was induced by injection of 2  $\mu$ l lysolecithin 1% into the rat's optic chiasm. Experimental groups were control, sham, lesion (multiple sclerosis), and lesion-levothyroxine 20, 50 and 100  $\mu$ g/kg (n = 9). Demyelination/remyelination was evaluated 7, 14 and 21 days after the initiation of treatment. Histomorphological changes were assessed using hematoxylin and eosin staining.

**Findings:** Following the injection of lysolecithin into the optic chiasm, a large demyelination was occurred, which decreased over time, indicating remyelination in this area. Following the treatment with levothyroxine, there was a significant reduction in the amount of demyelination in the treated groups compared to the multiple sclerosis group. This decrease was particularly pronounced at the dose of 100  $\mu$ g/kg.

**Conclusion:** The results of this study show that injection of lysolecithin in the optic chiasm causes a reversible demyelination. Levothyroxine could produce protective effects against induced demyelination and accelerate remyelination. Therefore, thyroid hormones probably have healing effects in multiple sclerosis, although further studies are needed.

**Keywords:** Multiple sclerosis, Lysolecithin, Levothyroxine, Myelin sheath, Optic chiasm

**Citation:** Rashidi B, Payghani C, Khani F, Rafieezadeh A, Alaei H, Reisi P. **The Effect of Levothyroxine on Lysolecithin-Induced Local Demyelination in Optic Chiasm of Male Rats.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(437): 789-95.

1- Associate Professor, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
2- MSc Student, Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
3- Student of Medicine, Student Research Committee, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
4- Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
5- Associate Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran  
**Corresponding Author:** Parham Reisi, Email: p\_reisi@med.mui.ac.ir



## بررسی دز جذبی قفسه‌ی سینه با دو انرژی مختلف الکترون در درمان سرطان پستان

داریوش شهبازی گهرویی<sup>۱</sup>، عباس گوکی‌زاده<sup>۲</sup>، محبوبه سهرابی<sup>۳</sup>، زهرا عرب بافرانی<sup>۴</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** برای درمان سرطان پستان و به دلیل یکنواختی دز در حجم هدف درمان و کاهش دز دریافتی بافت‌های عمقی‌تر، از روش درمان با الکترون استفاده می‌شود. هدف از انجام این تحقیق، بررسی دز حجم هدف و بافت‌های سالم نظیر ریه پس از ماستکتومی بود.

**روش‌ها:** از دو دستگاه شتاب دهنده (Saturn 20 و Neptune 10) برای تابش الکترون با انرژی‌های مختلف ۱۰ و ۱۳ مگاالکترون‌ولت، در فانتوم قفسه‌ی سینه استفاده شد. ساخت فانتوم پستان، با استفاده از تصاویر Computed tomography scan (CT scan) بیماران و نرم‌افزار طراحی درمان انجام گرفت. از دزیتر ترمولومینسانس (Thermoluminescent dosimeter یا TLD) برای اندازه‌گیری دز بر اساس توصیه‌نامه‌های مربوط استفاده گردید.

**یافته‌ها:** مقادیر دز اندازه‌گیری شده در فانتوم در محل غدد لنفاوی پستانی داخلی، غدد لنفاوی زیر بغلی و در محل دیوار قفسه‌ی سینه در درمان با انرژی ۱۳ مگاالکترون‌ولت به ترتیب ۹۷/۵، ۹۶/۰ و ۹۸/۰ درصد دز و در درمان با انرژی ۱۰ مگاالکترون‌ولت، به ترتیب ۹۰/۵ و ۷۷/۰ و ۹۹/۷ درصد دز تجویز شده بود. دز ریه در حالت اول برای ناحیه‌ی قدامی، حدود ۷۸ درصد و برای ناحیه‌ی خلفی در حدود ۴۷ درصد دز دریافتی و در درمان با انرژی ۱۰ مگاالکترون‌ولت، برای ناحیه‌ی قدامی ۸۳ درصد و برای ناحیه‌ی خلفی ۴۵ درصد دز تجویز شده بود.

**نتیجه‌گیری:** در درمان با انرژی ۱۳ مگاالکترون‌ولت، غدد لنفاوی پستانی داخلی، غدد لنفاوی زیر بغلی و جدار قفسه‌ی سینه دز کافی برای درمان را دریافت می‌کنند، اما دز جذبی توسط ریه زیاد بود. در درمان با انرژی ۱۰ مگاالکترون‌ولت، غدد لنفاوی پستانی داخلی و جدار قفسه‌ی سینه، دز کافی برای درمان را دریافت می‌کنند، اما دز غدد لنفاوی زیر بغلی کمتر از حد تجویز شده می‌باشد. پیشنهاد می‌شود که این کمبود دز دریافتی توسط فیلدهای خلفی، با انرژی مناسب فوتون جبران شود.

**واژگان کلیدی:** دزیتری، سرطان پستان، الکترون‌درمانی، دزیتر ترمولومینسانس

**ارجاع:** شهبازی گهرویی، گوکی‌زاده عباس، سهرابی محبوبه، عرب بافرانی زهرا. بررسی دز جذبی قفسه‌ی سینه با دو انرژی مختلف الکترون در درمان سرطان پستان. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۳۷): ۸۰۰-۷۹۶

### مقدمه

مهم‌ترین خاصیت درمان با پرتوهای الکترونی، شکل منحنی دز عمقی آن به خصوص در گستره‌ی انرژی‌های بین ۶-۱۵ مگاالکترون‌ولت است (۱). در این روش درمانی، کاهش سریع دز پس از یک ناحیه‌ی به طور تقریبی یکنواخت، باعث مزیت درمانی الکترون نسبت به فوتون‌های X است (۲-۱). درمان با الکترون، یکی از روش‌های مناسب درمان سرطان پستان به دنبال ماستکتومی است. در درمان پستان، انرژی اغلب طوری انتخاب می‌شود که دز عمقی در محل اتصال دیواره‌ی قفسه‌ی سینه و ریه‌ها ۸۰ درصد باشد؛ علت انتخاب

این انرژی پایین، محفوظ نگه داشتن ریه‌ها است (۳-۴). به دلیل این که کاهش سریع دز بعد از منحنی هم‌دز ۹۰ درصد اتفاق می‌افتد، عمق درمان و همچنین، انتخاب انرژی الکترون مورد نیاز برای آن، به دقت بیشتری نیاز دارد.

روش‌های درمانی متعددی برای تابش پستان با پرتوی الکترونی به دنبال ماستکتومی وجود دارد که انتخاب نوع روش در تمامی مراکز درمانی با توجه به تجهیزات و امکانات آن مرکز، صورت می‌پذیرد. هدف کلی، استفاده از روشی است که بتواند حداکثر دز ممکن را به حجم هدف برساند و در عین حال، تا حد امکان دز بافت‌های سالم

۱- استاد، گروه فیزیک پزشکی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشیار، گروه پرتودرمانی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- گروه مهندسی هسته‌ای، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات، تهران، ایران

۴- گروه فیزیک پزشکی - بیوشیمی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان، ایران

نظیر ریه و قلب را کاهش دهد (۷-۵).

از دزیمترهای حالت جامد برای اندازه‌گیری دز در درمان پرتوی الکترونی استفاده می‌شود که علت آن را می‌توان معادل بافت بودن، پاسخ در دامنه‌ی وسیعی از دز، پایداری، عدم وابستگی پاسخ آن به آهنگ دز، قابلیت استفاده در دفعات مکرر، عدم وابستگی به انرژی و همچنین، حساسیت مطلوب آن‌ها در تحقیقات بالینی ذکر کرد (۸). در پرتودرمانی پستان، محققان با استفاده از دزیمترهای ترمولومینسانس (TLD یا Thermoluminescent dosimeter)، اندازه‌گیری دز در نقاط مختلف بدن و به ویژه در ناحیه‌ی قفسه‌ی سینه را انجام داده‌اند (۶). در درمان پستان با پرتوی الکترونی، با توجه به این که اغلب سطوح درمان ناهموار و ناهمگن هستند و بر توزیع دز الکترون‌ها اثر می‌گذارند، پس اندازه‌گیری دز در این نواحی به خصوص ناحیه‌ی قفسه‌ی سینه ضروری به نظر می‌رسد. لازم به ذکر است که توزیع دز در بافت‌ها در اثر ناهمگنی آن‌ها، تا حدود زیادی تغییر می‌کند. در قفسه‌ی سینه، وجود ریه، استخوان و هوا، می‌تواند سبب این ناهمگنی شود (۹-۱۱). بنابراین، هدف از انجام این تحقیق، بررسی دزیمتری حجم هدف و بافت‌های سالم نظیر ریه و قلب در پرتودرمانی پستان بعد از ماستکتومی بود.

### روش‌ها

در مطالعه‌ی حاضر، درمان با الکترون با انرژی‌های مختلف حاصل شده از دو دستگاه شتاب دهنده‌ی خطی پزشکی (Saturne 20 و Neptun 10) در بیمارستان سیدالشهدای (ع) اصفهان و بر روی فانتوم قفسه‌ی سینه انجام شد. از چیپس‌های فلوراید لیتیم به عنوان دزیمتر ترمولومینسانس مناسب (TLD-100, LiF: Mg; Tl) برای اندازه‌گیری مقادیر دز استفاده شد (۱۲). جهت ساخت فانتوم، از ورقه‌های اکلیریک شفاف (Plexiglass) به عنوان ماده‌ی معادل بافت نرم استفاده شد. به منظور شباهت بیشتر فانتوم طراحی شده به شکل واقعی، محل استخوان در فانتوم با ماده‌ای معادل استخوان (تفلون) پر شد. در مقاطعی از فانتوم که پهنای استخوان زیاد بود، از اکلیریک شفاف و برای ساخت ماده‌ی معادل بافت ریه، از چوب پنبه (Cork) استفاده گردید که مشخصات

و شکل آن در مطالعات قبل گزارش شده بود (۹). ساخت شکل هندسی فانتوم بر اساس تصاویر CT scan بیمار با ابعاد میانگین انجام پذیرفت. به دنبال آن، ابعاد به دست آمده در تصاویر CT scan با استفاده از نرم‌افزار فتوشاپ در اندازه‌های واقعی بازسازی و تصویر هر مقطع با ابعاد واقعی بر روی کاغذ چاپ شد.

ابتدا، دزیمترها کالیبراسیون فردی و گروهی شدند و سپس، درون فانتوم در محل‌های مشخص فانتوم قرار گرفتند. برای الکترون با انرژی ۱۳ مگاالکترون‌ولت از تکنیک درمان Source to surface distance (SSD) و ابعاد میدان درمان ۱۵ × ۲۶ سانتی‌متر مربع استفاده شد. در این روش، دز تجویزی ۲۰۰ سانتی‌گری و آهنگ دز ۲۰۰ مانتیور یونیت بر دقیقه بود. برای الکترون با انرژی ۱۰ مگاالکترون‌ولت، ابعاد میدان ۱۵ × ۲۵ سانتی‌متر مربع و آهنگ دز ۳۰۰ مانتیور یونیت بر دقیقه به میزان ۲۰۰ سانتی‌گری تابش دهی شد. همچنین، دو روش از نظر مقادیر درصد دز اندازه‌گیری شده در فانتوم جامد در تابش قدامی قفسه‌ی سینه در محل غدد لنفاوی پستانی داخلی، غدد لنفاوی زیر بغلی و در محل دیواره‌ی قفسه‌ی سینه مقایسه شدند. تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۱ (version 21, IBM Corporation, Armonk, NY) انجام و  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

مقادیر دز اندازه‌گیری شده در فانتوم تحت تابش الکترون با انرژی ۱۳ مگاالکترون‌ولت در مکان‌های قدامی قفسه‌ی سینه، غدد لنفاوی زیر بغلی و غدد لنفاوی داخلی پستان (Internal mammary یا IM) در جدول ۱ آمده است. بر اساس این جدول، مقادیر دز اندازه‌گیری شده در عمق‌های مختلف ریه در درمان با انرژی ۱۳ مگاالکترون‌ولت با افزایش عمق کاهش یافت. جدول ۲، مقادیر دز اندازه‌گیری شده در فانتوم تحت تابش انرژی ۱۰ مگاالکترون‌ولت در مکان‌های قدامی قفسه‌ی سینه، غدد لنفاوی زیر بغلی و غدد لنفاوی داخلی پستان را نشان می‌دهد. همان‌طور که جداول ۱ و ۲ نشان می‌دهند، بیشترین اختلاف دز برای غدد لنفاوی زیر بغلی به دست آمد.

جدول ۱. مقادیر دز اندازه‌گیری شده در فانتوم در تابش قدامی قفسه‌ی سینه در مکان‌های دیواره‌ی قفسه‌ی سینه، در محل غدد لنفاوی داخلی پستان و غدد لنفاوی زیر

بغلی در حالت درمان با انرژی ۱۳ مگاالکترون‌ولت

دز (سانتی‌گری)	درصد دز	میانگین ± انحراف معیار دز	دز محاسبه یا تجویزی	اختلاف دز به دست آمده با دز تجویزی (درصد)	نسبت دز تجویزی به دز اندازه‌گیری شده
دیواره‌ی قفسه‌ی سینه	۹۸/۰	۱۸۶/۰۰ ± ۴/۵۶	۱۹۰	-۲/۱	۱/۰۷
غدد لنفاوی زیر بغلی	۹۶/۰	۱۹۲/۰۰ ± ۴/۴۰	۲۰۰	-۴/۰	۱/۰۴
غدد لنفاوی داخلی پستان	۹۷/۵	۱۹۵/۰۰ ± ۳/۴۵	۲۰۰	-۲/۵	۱/۰۲

جدول ۲. مقادیر دز اندازه‌گیری شده در فانتوم در تابش قدامی قفسه‌ی سینه در مکان‌های دیواره‌ی قفسه‌ی سینه، در محل غدد لنفاوی داخلی پستان و غدد لنفاوی زیر بغلی در حالت درمان با انرژی ۱۰ مگاالکترون‌ولت

دز (سانتی‌گری)	درصد دز	میانگین $\pm$ انحراف معیار دز	دز محاسبه یا تجویزی	اختلاف دز به دست آمده با دز تجویزی (درصد)	نسبت دز تجویزی به دز اندازه‌گیری شده
دیواره‌ی قفسه‌ی سینه	۹۹/۷	$208/50 \pm 2/66$	۲۰۹	-۰/۲	۱/۰۰۲
غدد لنفاوی زیر بغلی	۷۷	$129/00 \pm 5/00$	۱۶۷	-۹/۰	۱/۲۹۰
غدد لنفاوی داخلی پستان	۹۰/۵	$181/00 \pm 4/39$	۲۰۰	-۹/۵	۱/۱۰۰

باعث ایجاد این خطاها می‌شود که شاید علت آن، وجود لایه‌های هوا بین مقاطع فانتوم باشد که باعث برهم‌زدگی پراکندگی پرتوهای الکترون می‌شود. در این فانتوم، سعی شده است قطعات و برش‌های فانتوم به خوبی روی هم قرار داده شوند و با پیچ و مهره به همدیگر محکم شوند تا خطاهای اندازه‌گیری به حداقل برسند.

در نهایت، توصیه می‌شود در بیمارانی که به دنبال ماستکتومی تحت درمان با الکترون قرار می‌گیرند، ابتدا قطر جداره‌ی قفسه‌ی سینه با تصویربرداری CT scan توراکس تعیین و بر اساس آن انرژی مناسب الکترون انتخاب گردد. همچنین، اگر هدف درمان غدد لنفاوی پستانی نیز می‌باشد، با تعیین یک میدان جداگانه و با انرژی مناسب همراه با درمان دیواره‌ی قفسه‌ی سینه، درمان این ناحیه نیز صورت پذیرد. این نکته حایز اهمیت است که کاهش دز در ناحیه‌ی درمان غدد زیر بغلی، باید با یک میدان خلفی و انرژی مناسب فوتون جبران گردد. در درمان با انرژی ۱۳ مگاالکترون‌ولت، غدد لنفاوی پستانی داخلی، غدد لنفاوی زیر بغلی و دیواره‌ی قفسه‌ی سینه دز کافی برای درمان را دریافت می‌کنند، اما دز جذبی توسط ریه زیاد بود. در درمان با انرژی ۱۰ مگاالکترون‌ولت، غدد لنفاوی پستانی داخلی و دیواره‌ی قفسه‌ی سینه دز کافی برای درمان را دریافت می‌کنند، اما دز غدد لنفاوی زیر بغلی کمتر از حد تجویز شده بود. همچنین، به منظور جلوگیری از عوارض پوستی الکترون و آسیب‌های احتمالی وارد به ریه، تعیین انرژی مناسب بسیار حایز اهمیت است. بر اساس نتایج، بهتر است که برای درمان قفسه‌ی سینه از میدان جداگانه با انرژی ۱۰ مگاالکترون‌ولت بدون نرمالیزه کردن و در عمق خاص استفاده شود. از آن جایی که در بعضی از بیماران، عمل ماستکتومی روی پستان چپ انجام شده است و در هنگام تابش، قلب در میدان درمان قرار می‌گیرد، پیشنهاد می‌شود در ادامه‌ی این مطالعه، مقدار دز قلب با استفاده از فانتوم اندازه‌گیری شود. به عنوان نتیجه‌گیری کلی، می‌توان پیشنهاد کرد که در درمان پستان برای جبران کمبود دز دریافتی توسط فیله‌های خلفی، درمان با استفاده از فوتون با انرژی مناسب انجام شود.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد مهندسی هسته‌ای

### بحث

مطابق با نتایج جدول ۱، حجم هدف مورد تابش با انرژی ۱۳ مگاالکترون‌ولت، دز کافی تجویز شده برای درمان را دریافت می‌کند و مشاهده شد که با افزایش عمق ریه، مقدار دز دریافتی ریه کاهش می‌یابد و علت آن، می‌تواند ناشی از کم بودن چگالی جرمی و الکترونی ریه باشد (۱۳). در درمان با الکترون با انرژی ۱۰ مگاالکترون‌ولت، بین دز تجویز شده و دز جذب شده در نواحی دیواره‌ی قفسه‌ی سینه و غدد لنفاوی زیر بغلی، اختلاف قابل توجهی مشاهده نشد. این در حالی است که برای ناحیه‌ی غدد داخلی پستان، اختلاف قابل توجهی بین مقدار دز تجویز شده و اندازه‌گیری شده وجود داشت. این اختلاف، می‌تواند ناشی از اندازه‌گیری‌ها در امتداد محور مرکزی باشد؛ در حالی که محل این غدد در لبه‌ی (کناره‌ی) میدان مدیال قرار دارد. بنابراین، با وجود این که دز به عمق ۳ سانتی‌متر تجویز شده است، اما چون این غدد در لبه‌ی میدان قرار دارند، دز کافی را دریافت نخواهند کرد. برای تحمیل دز تجویزی صحیح به این غدد، باید دز نقاط خارج از مرکز محاسبه شوند (۱۴).

میزان دز دریافتی ناحیه‌ی قدامی ریه در تابش با انرژی ۱۰ مگاالکترون‌ولت، ۸۱ درصد دز تجویزی بود که با افزایش فاصله از سطح پوست به تدریج کاهش یافت؛ به طوری که دز دریافتی در ناحیه‌ی خلفی ریه ۲۳ درصد بود. همچنین، مشاهده شد که دز ناحیه‌ی دیواره‌ی قفسه‌ی سینه در حالت درمان با انرژی ۱۳ مگاالکترون‌ولت، کمتر از حالت درمان با انرژی ۱۰ مگاالکترون‌ولت می‌باشد. از آن جایی که در این فانتوم، ضخامت دیواره‌ی قفسه‌ی سینه ۲/۵ سانتی‌متر در نظر گرفته شد، در درمان با انرژی ۱۳ مگاالکترون‌ولت، این دیواره قبل از دز بیشینه قرار داشت. در حالی که در درمان با انرژی ۱۰ مگاالکترون‌ولت، این دیواره در ناحیه‌ی دز بیشینه قرار گرفت که وجود چنین اختلافی، طبیعی به نظر می‌رسد و هم‌خوانی قابل قبولی با مطالعه‌ی قبلی دارد (۱۳).

از آن جایی که فانتوم مورد بررسی به صورت لایه لایه بود، ممکن است خطاهایی به دلیل یکپارچه نبودن آن در اندازه‌گیری‌ها وجود داشته باشد. بنابراین، پس از قرار دادن دزیمترهای ترمولومینسانس، اگر قطعات فانتوم به خوبی به یکدیگر محکم نشوند،

سیدالشهدای (ع) اصفهان بابت همکاری در انجام این طرح و به ویژه مهندس شهرام منادی قدردانی می‌گردد.

گرایش پرتو پزشکی در دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات تهران می‌باشد. از کلیه‌ی پرسنل مرکز پرتو درمانی بیمارستان

## References

1. Khan FM. Treatment planning in radiation oncology. 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins. 2006. p. 391-429.
2. Hogstrom KR, Almond PR. Review of electron beam therapy physics. *Phys Med Biol* 2006; 51(13): R455-R489.
3. Sharma PK, Jamema SV, Kaushik K, Budrukkar A, Jalali R, Deshpande DD, et al. Electron arc therapy for bilateral chest wall irradiation: treatment planning and dosimetric study. *Clin Oncol (R Coll Radiol)* 2011; 23(3): 216-22.
4. Tenhunen M, Nyman H, Strengell S, Vaalavirta L. Linac-based isocentric electron-photon treatment of radically operated breast carcinoma with enhanced dose uniformity in the field gap area. *Radiother Oncol* 2009; 93(1): 80-6.
5. Rezaee V, Shahbazi-Gahrouei D, Monadi S, Saeb M. Evaluation of error doses of treatment planning software using solid anthropomorphic phantom. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(393): 908-13. [In Persian].
6. Shahbazi-Gahrouei D, Gookizadeh A, Abdollahi M. Comparison of conventional radiotherapy techniques with different energies in treating prostate cancer, employing a designed pelvis phantom. *J Med Sci* 2008; 8(4): 429-32.
7. Shahbazi-Gahrouei D, Ayat S. Determination of Organ Doses in Radioiodine Therapy using Monte Carlo Simulation. *World J Nucl Med* 2015; 14(1): 16-8.
8. Shahbazi D, Khosravi M, Jabbari K. Measurement of photoneutron dose in the linear accelerator at the radiation therapy section of Seyed-Al-Shohada Hospital, Isfahan, Iran. *J Isfahan Med Sch* 2012; 29(166): 2330-9. [In Persian].
9. Karbalaee M, Shahbazi-Gahrouei D, Tavakoli MB. An approach in radiation therapy treatment planning: A fast, GPU-based Monte Carlo method. *J Med Signals Sens* 2017; 7(2): 108-13.
10. Aspradakis MM, McCallum HM, Wilson N. Dosimetric and treatment planning considerations for radiotherapy of the chest wall. *Br J Radiol* 2006; 79(946): 828-36.
11. Hehr T, Budach W, Durst I, Glocker S, Classen J, Weinmann M, et al. Postmastectomy electron-beam-rotation irradiation in locally advanced breast cancer prognostic factors of locoregional tumor control. *Strahlenther Onkol* 2002; 178(11): 624-32.
12. Shahbazi-Gahrouei D, Baradaran-Ghahfarokhi M. Assessment of entrance surface dose and health risk from common radiology examinations in Iran. *Radiat Prot Dosimetry* 2013; 154(3): 308-13.
13. Shahbazi-Gahrouei D, Gookizadeh A, Sohrabi M, Arab Z. Normal tissues absorbed dose and associated risk in breast radiotherapy. *J Radiobiol* 2015; 2(1): 16-17.
14. Gerbi BJ, Antolak JA, Deibel FC, Followill DS, Herman MG, Higgins PD, et al. Recommendations for clinical electron beam dosimetry: supplement to the recommendations of Task Group 25. *Med Phys* 2009; 36(7): 3239-79.

## Chest Dose Assessment in Breast Cancer Therapy Using Two Electron Energies

Daryoush Shahbazi-Gahrouei<sup>1</sup>, Abbas Gookizadeh<sup>2</sup>, Mahboubeh Sohrabi<sup>3</sup>, Zahra Arab-Bafrani<sup>4</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Electron therapy has advantages of dose uniformity in target volume and dose reduction in deeper tissues for breast cancer therapy. The aim of this study was to determine observed dose in target volume and normal tissues such as lung in breast cancer therapy after mastectomy.

**Methods:** The phantom was designed based on the chest wall computed tomography (CT) images after mastectomy and treatment planning software. Two linear accelerator (Neptune 10 and Saturn 20) machines were used to deliver electron beams at a dose of 200 cGy (10 and 13 MeV). Dose measurements were done using thermoluminescence dosimeter lithium fluoride chips (TLD-100: LiF: Mg; Tl).

**Findings:** The percentage of measured dose in internal mammary nodes, axillary nodes, and chest wall using 13 MeV was found to be 97.5, 96, and 98, respectively. In treatment with 10 MeV electron, this values changed to 99.7, 90.5, and 77 percent, respectively. The anterior lung percentage dose was 78 with 13 MeV electrons while the posterior part of lung received 47 percent with 10 MeV electron beam. Dose values for anterior and posterior part of lung changed to 83 and 45 percent, respectively.

**Conclusion:** Using 13 MeV, internal mammary and axillary lymph nodes as well as the chest wall received adequate doses but lung received excessive dose. Using 10 MeV, internal mammary nodes and chest wall were well exposed to radiation, but axillary lymph nodes did not receive enough dose. Therefore, this dose shortage should be compensated by additional posterior fields using radiation therapy with photon energies.

**Keywords:** Dosimetry, Breast cancer, Electron therapy, Thermoluminescence dosimeter (TLD)

**Citation:** Shahbazi-Gahrouei D, Gookizadeh A, Sohrabi M, Arab-Bafrani Z. **Chest Dose Assessment in Breast Cancer Therapy Using Two Electron Energies.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(437): 796-800.

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

2- Associate Professor, Department of Radiation Oncology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Department of Medical Radiation Engineering, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

4- Department of Medical Physics-Clinical Biochemistry, School of Medicine, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

**Corresponding Author:** Daryoush Shahbazi-Gahrouei, Email: shahbazi@med.mui.ac.ir

## اثر عصاره‌ی آبی بذر گیاه زنیان بر تغییرات میزان رونویسی از ژن‌های کد کننده‌ی گیرنده‌های Transforming Growth Factor-Beta (TGF-beta) در سلول سرطانی

مرضیه علی‌خانی<sup>۱</sup>، فروزان کریمی<sup>۲</sup>، حسن دربندی تمیجانی<sup>۳</sup>، سرپرا شهناز<sup>۴</sup>، شیما رسولی<sup>۵</sup>، محمد کمالی‌نژاد<sup>۶</sup>،  
احد خلیل‌نژاد<sup>۳</sup>، محمدرضا سهرابی<sup>۶</sup>

### مقاله پژوهشی

### چکیده

**مقدمه:** با توجه به اهمیت گیرنده‌ی عامل دگرگونی رشد- بتا (Transforming growth factor-beta receptor یا TGF-beta R) در مسیر پیام‌رسانی مربوط و نقش آن در سرنوشت سلول بدخیم، در این مطالعه، اثرات عصاره‌ی آبی بذر گیاه زنیان بر میزان رونویسی از ژن‌های کد کننده‌ی زنجیره‌های ۱ و ۲ کمپلکس هتروداایمر گیرنده‌ی TGF-beta در سلول‌های سرطان پستان انسانی رده‌ی Michigan cancer foundation-7 (MCF-7) بررسی شد.

**روش‌ها:** پس از تیمار ۲۴ ساعته‌ی سلول‌ها با دو غلظت غیر سایتوتوکسیک (Cytotoxic) از عصاره (۵ و ۴۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر)، تغییرات میزان رونویسی از ژن‌های زنجیره‌های پیش‌گفته نسبت به گروه شاهد در سطح نسخه‌برداری، با روش Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) بررسی شد. داده‌ها، با استفاده از نرم‌افزار REST© و آزمون ANOVA تحلیل شدند.  $P < 0.05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** تیمار سلول‌ها با غلظت ۵ میکروگرم/میلی‌لیتر از عصاره، با کاهش معنی‌دار در میزان نسخه‌برداری از ژن TGF-beta R1 در مقایسه با گروه شاهد همراه بود و میزان بیان آن، به حدود نصف (۰/۵۲) کاهش یافت ( $P = 0.015$ ). تیمار سلول‌ها با غلظت ۴۰ میکروگرم/میلی‌لیتر از عصاره، با افزایش غیر معنی‌دار در میزان نسخه‌برداری از ژن TGF-beta R1 در مقایسه با گروه شاهد (۱/۳۴) برابر همراه بود ( $P = 0.066$ ). تیمار سلول‌ها با غلظت‌های ۵ ( $P = 0.138$ ) و ۴۰ میکروگرم/میلی‌لیتر ( $P = 0.327$ ) از عصاره، با تغییرات معنی‌دار در سطح نسخه‌برداری از ژن TGF-beta R2 همراه نبود.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد تیمار سلول‌های سرطانی پستان رده‌ی MCF-7 با غلظت کم عصاره‌ی آبی بذر گیاه زنیان، با تغییر در میزان نسخه‌برداری از ژن TGF-beta R1 و نه TGF-beta R2، و در نتیجه، با تغییر در شرایط ریز محیط سلول سرطانی، همراه باشد. بررسی دقیق‌تر این موضوع، نیاز به مطالعات تکمیلی دارد.

**واژگان کلیدی:** گیاه زنیان، سرطان پستان، گیرنده‌ی نوع I عامل دگرگونی رشد- بتا، واکنش زنجیره‌ی پلیمرز، گیرنده‌ی نوع ۲ عامل دگرگونی رشد- بتا

**ارجاع:** مرضیه علی‌خانی، فروزان کریمی، دربندی تمیجانی حسن، شهناز سرپرا، رسولی شیما، کمالی‌نژاد محمد، خلیل‌نژاد احد، سهرابی محمدرضا. اثر عصاره‌ی آبی بذر گیاه زنیان بر تغییرات میزان رونویسی از ژن‌های کد کننده‌ی گیرنده‌های Transforming Growth Factor-Beta (TGF-beta) در سلول سرطانی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۳۷): ۸۰۶-۸۰۱

دایمی سرطان‌ها نیستند، تلاش برای دستیابی به داروهای جدید با مکانیزم‌های اثربخشی متفاوت با داروهای معمول، ادامه دارد. در این رابطه، یکی از روش‌های مورد توجه پژوهشگران، دست‌کاری در مسیرهای پیام‌رسانی مرتبط با سایتوکاین‌ها می‌باشد.

### مقدمه

سرطان پستان، عامل حدود یک سوم کلیه‌ی سرطان‌ها در زنان و پس از سرطان ریه، دومین علت مرگ ناشی از سرطان در آنان است (۱). با توجه به این که اغلب راه‌کارهای درمانی موجود، درمان قطعی و

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه ایمنولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- دانشیار، گروه ایمنولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- گروه ایمنولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۴- دانشجوی دکتری تخصصی، گروه ایمنولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۵- مربی، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

۶- دانشیار، گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

(MCF-7) با چند غلظت غیر سیتوتوکسیک از عصاره‌ی آبی بذر گیاه زنیان، با روندی وابسته به زمان و دز، با کاهش میزان بیان ژن TGF-beta 2 و تغییر در میزان بیان ژن‌های SMAD2 و SMAD4 در سطح Messenger RNA (mRNA) همراه بوده است (۱۹). یکی دیگر از اجزای مهم مسیر پیام‌رسانی TGF-beta، گیرنده‌های TGF-beta R1 و TGF-beta R2 هستند. با توجه به اهمیت آن‌ها در این مسیر و نقش آن‌ها در سرنوشت سلول بدخیم، در این مطالعه‌ی تکمیلی، اثر عصاره‌ی آبی بذر زنیان بر روی میزان بیان ژن گیرنده‌های پیش‌گفته در سطح mRNA در سلول‌های سرطان پستان انسانی رده‌ی MCF-7 بررسی شد.

### روش‌ها

**تهیه‌ی عصاره‌ی آبی بذر گیاه زنیان:** در این مطالعه‌ی تجربی، از عصاره‌ی آبی بذر خشک شده‌ی گیاه زنیان که به روش دم کردن تهیه شده بود، برای تیمار سلول‌های سرطانی استفاده شد. عصاره‌ی تهیه شده از بذر (تهیه شده از کشور پاکستان) در بن‌ماری قرار داده شد تا آب آن تبخیر گردد. محتوای عصاره، با استفاده از روش High performance-thin layer chromatography (HP-TLC) بررسی و استاندارد شد. سپس، وزن خشک عصاره تعیین گردید. محلول استوک از عصاره، تهیه شد و با استفاده از فیلتر ۰/۲۲ میکرون، فیلتر گردید. سپس، غلظت‌های مختلفی از آن تهیه شد تا از طریق تیمار سلول‌ها با آن‌ها، غلظت‌های غیر سیتوتوکسیک عصاره، مشخص و انتخاب شوند.

**کشت سلول:** سلول‌های سرطان پستان انسانی مورد استفاده در این مطالعه، از بانک سلولی مرکز ذخایر ژنتیکی و زیستی ایران تهیه شدند. مشخصات این سلول‌ها عبارت از «نام اختصاری سلول: MCF-7؛ مورفولوژی: Epithelial-like؛ کد: National Center for Biotechnology Information یا NCBI: C135» بودند.

سلول‌ها در محیط کشت کامل حاوی Roswell Park Memorial Institute (RPMI) (Gibco, USA) و جنین گاو (FBS) (Gibco, USA) و پنی‌سیلین/استرپتومایسین (Atocel, Austria)، و پنی‌سیلین/استرپتومایسین (Gibco, USA) کشت داده شدند و در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و هوای مرطوب حاوی دی‌اکسید کربن ۵ درصد نگهداری شدند. پس از رشد سلول‌ها و مشاهده‌ی تراکم سطحی تا حد ۸۰ درصد، پاساژ سلولی انجام می‌شد.

**تعیین غلظت‌های غیر سیتوتوکسیک از عصاره:** به منظور مشخص شدن و انتخاب غلظت‌های غیر سیتوتوکسیک از عصاره، چند غلظت از عصاره (۵، ۴۰، ۱۰۰، ۲۰۰ و ۵۰۰ میکروگرم بر

یک گروه از این سیتوکاین‌های مورد بررسی، سیتوکاین‌های خانواده‌ی عامل دگرگونی رشد-بتا (Transforming growth factor-beta یا TGF-beta) و شبکه‌ی پیام‌رسانی آن‌ها است. این سیتوکاین‌ها، پلی‌پپتیدهایی هستند که عملکردهای مختلف سلولی، نظیر رشد و تمایز سلول‌ها را تنظیم می‌کنند و می‌توانند در کاهش رشد و تکثیر سلول‌های توموری نقش داشته باشند. همچنین، تحت شرایط خاص، نقش TGF-beta از سرکوب‌کننده‌ی تومور، به تقویت‌کننده‌ی رشد و تکثیر و کمک‌کننده به متاستاز، تغییر می‌کند و در توسعه‌ی تومور در سرطان‌های مختلف نظیر سرطان پستان، پروستات و پانکراس مشارکت می‌نماید (۲-۳). از این رو، این سیتوکاین‌ها، عوامل موجود در مسیر پیام‌رسانی آن‌ها و گیرنده‌هایشان، می‌توانند مورد هدف توموردرمانی قرار بگیرند (۲-۶).

ترکیبات تشکیل‌دهنده‌ی برخی از گیاهان دارویی، دارای اثرات ممانعت‌کنندگی از رشد سلول‌های مختلف هستند. یکی از این گیاهان، زنیان (Ajwain)، با نام‌های علمی *Trachyspermum ammi* یا *Trachyspermum copticum* است (۷) که در ایران، مصر، پاکستان، افغانستان، هند، و اروپا می‌روید (۸). تأثیرات فارماکولوژیک و فیتوشیمیایی این گیاه، بررسی و گزارش شده است (۹). اندام‌ها و اجزای این گیاه، حاوی منوترپن‌های خطی و حلقوی همچون تیمول با درصد بالا، منتول، ترپینن و کارواکرول هستند. منوترپن‌ها، به صورت خوراکی، فاقد اثرات سمی برای بدن هستند و دارای عملکرد ضد سرطان می‌باشند. از این رو، می‌توان آن‌ها را به عنوان خانواده‌ی جدیدی از ضد سرطان‌ها معرفی کرد (۱۰). کارواکرول، در یک واکنش وابسته به دز، می‌تواند موجب القای آپوپتوز در سرطان پستان متاستاتیک انسانی رده‌ی MDA-MB-468 شود (۱۱) و بر سلول‌های سرطان رحم، اثرات سیتوتوکسیک بر جای بگذارد (۱۲). همچنین، اثرات سیتوتوکسیک (Cytotoxic) و مهارکنندگی قوی آن بر رشد سلول‌های سرطانی ریه نشان داده شده است (۱۳).

مطالعات، تأثیر سیتوتوکسیک اسانس این گیاه در محیط کشت‌های حاوی قارچ (۱۴) و باکتری (۱۵-۱۶) و اثر کشندگی عصاره‌های الکلی و اسانس زنیان بر کیست *Giardia lamblia* (در محیط آزمایشگاه) را نشان داده‌اند (۱۷). همچنین، اثر عصاره‌ی آبی بذر گیاه زنیان بر رده‌ی سلول‌های سرطان تخمدان انسانی حساس و مقاوم به سیس‌پلاتین نشان داده شده است؛ بدین نحو که تیمار سلول‌ها با این عصاره، با کاهش معنی‌داری در غلظت TGF-beta ترشح شده در محیط کشت سلول‌ها همراه بوده است (۱۸). همچنین، تیمار چند نوع سلول سرطانی نظیر سلول‌های سرطان پستان انسانی رده‌ی Michigan cancer foundation-7



جدول ۱. مشخصات پرایمرهای مورد استفاده

نام	طول محصول (bp)	توالی 5'-3'
TGF-beta R1 F	۷۸	TGTTGGTATGCCAATGGAGC
TGF-beta R1 R	۷۸	TTCCTGTTGACTGAGTTGCG
TGF-beta R2 F	۱۰۸	GTGGATGACCTGGCTAACAGT
TGF-beta R2 R	۱۰۸	GGTCTGCTTGAAGGACTCAAC
HPRT F	۱۳۱	CCTGGCGTCGTGATTAGTGAT
HPRT R	۱۳۱	AGACGTTTCAGTCTGTCCATAA

دور ریختن مایع جدا شده، باقی مانده با DNase انکوبه شد و پس از شستشو، RNA استخراج شده در دمای ۷۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد.

برای سنتز cDNA، RNA به دست آمده از مرحله‌ی قبل، با استفاده از Revert aid first strand cDNA synthesis kit (Thermo Fisher Scientific, USA) ابتدا با Oligo-dT و آب در دمای ۶۵ درجه‌ی سانتی‌گراد انکوبه شد و سپس، با مخلوط بافر، Deoxynucleotide triphosphate (dNTP) و آنزیم Revert aid مطابق مقادیر ذکر شده در دستور شرکت سازنده، مخلوط شد. آن گاه، در ترموسایکلر به مدت ۶۰ دقیقه در دمای ۴۵ درجه‌ی سانتی‌گراد و به مدت ۵ دقیقه در دمای ۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد، قرار گرفت. cDNA به دست آمده، تا زمان انجام آزمایش، در دمای ۲۰- درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد.

**تکنیک Real-Time PCR** ۱ میکرولیتر cDNA، ۱۰ میکرولیتر Mastermix (Takara, Japan)، ۰/۵ میکرولیتر پرایمر مستقیم، ۰/۵ میکرولیتر پرایمر معکوس و ۸ میکرولیتر Diethyl pyrocarbonate (DEPC water) با هم مخلوط گردید و در برنامه‌ی سه مرحله‌ای Real-Time PCR (۵ ثانیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد برای تقلیب، ۳۵ ثانیه در دمای ۶۰ درجه‌ی سانتی‌گراد برای اتصال و ۱۵ ثانیه در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد برای تولید شدن) برای ۴۰ چرخه مورد تکثیر قرار داده شد.

**تجزیه و تحلیل داده‌ها:** داده‌های به دست آمده از Real-time PCR، با استفاده از نرم‌افزار REST<sup>®</sup> و آزمون ANOVA مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.  $P < 0/05$  به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

#### یافته‌ها

با الکتروفورز محصول Real-time PCR ژن‌های HPRT، TGF-beta R1 و TGF-beta R2 روی ژل آگاروز ۲ درصد، اختصاصی بودن محصولات تأیید شد.

میلی‌لیتر)، انتخاب (۱۸) و سلول‌های سرطانی، با این غلظت‌ها به مدت ۲۴ ساعت تیمار شدند. سپس، روش (3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium bromide (MTT) انجام شد و با استفاده از دستگاه خوانش Enzyme linked immunosorbent assay (ELISA reader)، نتیجه‌ی آزمایش به صورت چگالی نوری (Optical density یا OD) خوانده شد. در نهایت، از بین غلظت‌های مورد بررسی، دو غلظت ۵ و ۴۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر که طی مدت ۲۴ ساعت، اثرات کشندگی بر سلول‌ها را نداشتند، برای انجام مطالعه انتخاب شدند.

#### تیمار سلول‌های سرطانی با غلظت‌های غیر سایتوتوکسیک از

**عصاره:** سلول‌های سرطانی، با غلظت‌های غیر سایتوتوکسیک از عصاره، به مدت ۲۴ ساعت تیمار شدند. سپس، با استفاده از شیوه‌نامه‌های معمول، RNA سلول‌ها استخراج و سپس، Complementary DNA (cDNA)، سنتز و با تکنیک Real-time polymerase chain reaction (RT-PCR)، تکثیر شد و مورد بررسی قرار گرفت.

**طراحی پرایمر:** اطلاعات مورد نیاز برای طراحی پرایمرهای TGF-beta R1، TGF-beta R2 و HPRT (به عنوان ژن خانه‌دار)، از بانک اطلاعاتی NCBI، استخراج و با استفاده از نرم‌افزار GENE script طراحی شدند. با استفاده از بانک اطلاعاتی NCBI/Basic local alignment search tool (NCBI/BLAST)، توالی پرایمرهای طراحی شده با کل ژنوم انسانی، بلاست شد و از ویژگی پرایمرها برای نواحی مکمل خودشان اطمینان حاصل گردید. مشخصات پرایمرهای مورد استفاده، در جدول ۱ آمده است.

**استخراج RNA و سنتز cDNA** ۲۴ ساعت پس از تیمار سلول‌ها با غلظت‌های انتخاب شده، با استفاده از کیت High pure RNA isolation (Roche, Germany) و مطابق دستورالعمل شرکت سازنده، استخراج RNA انجام شد. به طور خلاصه، ۱ میلی‌لیتر از سوسپانسیون سلولی حاوی  $10^6 \times 2/5$  عدد سلول، با بافر لیز شد و در تیوب فیلتردار، سانتریفیوژ گردید. بعد از



نصراللهی، عصاره‌ی آبی بذر زنیان، با اثرات وابسته به زمان و وابسته به دز، اثرات بازدارندگی بر میزان بیان ژن سایتوکاین TGF-beta2 در سطح mRNA داشته است (۲۰).

برای بررسی اهمیت این یافته‌ها، لازم است نقش گیرنده‌های سایتوکاین‌های TGF-beta در پیام‌رسانی، تکثیر و تمایز سلول‌ها مرور شود. در پستانداران، سایتوکاین‌های خانواده‌ی TGF-beta شامل سه ایزوفرم به نام‌های TGF-beta، TGF-beta<sub>1</sub> و TGF-beta<sub>2</sub> می‌باشند که هر کدام، عملکرد مختلفی را در بدن انجام می‌دهند (۶). اما مسیر پیام‌رسانی مشابهی برای هر سه نوع TGF-beta در بدن وجود دارد. مسیر پیام‌رسانی TGF-beta نیز دارای سه گیرنده به نام‌های گیرنده‌های نوع I، II و III می‌باشد. گیرنده‌ی نوع III، به دو پلی‌پپتید TGF-beta، باند می‌شود و TGF-beta را به گیرنده‌ی نوع II تحویل می‌دهد. وقتی که TGF-beta به گیرنده‌ی نوع II باند می‌شود، پیام‌رسانی گیرنده‌ی نوع I را شدت می‌دهد. TGF-beta<sub>1</sub> یک کمپلکس سرین/ترئونین را با گیرنده‌های نوع I و II تشکیل می‌دهد. در واقع، TGF-beta<sub>1</sub> باند شده به گیرنده‌ی نوع II، به کارگیری و ترانس فسفوریلایسیون گیرنده‌ی نوع I را تحریک می‌کند. گیرنده‌ی نوع I، باعث فسفوریلایسیون پروتئین‌های smad2 و smad3 می‌شود و یک کمپلکس الیگومریک با smad4 شکل می‌گیرد. کمپلکس‌های smad2 و smad4 و نیز smad3 و smad4، جابه‌جا می‌شوند و به هسته می‌روند و در آن جا، به توالی اختصاصی باند می‌شوند و باعث سرکوب یا فعال‌سازی رونویسی می‌شوند (۲۱).

بنابراین، هر نوع تأثیرگذاری بر هر یک از این عوامل، می‌تواند منجر به تغییر یا انحراف در مسیر کلی پیام‌رسانی این سایتوکاین بشود. به طور کلی، با در نظر گرفتن یافته‌های این مطالعه و گزارش‌های مطالعات مشابه، می‌توان گفت که عصاره‌ی آبی بذر گیاه زنیان، در محیط کشت انواعی از سلول‌های سرطانی، روی میزان بیان ژن سایتوکاین TGF-beta، گیرنده‌ها و اجزای مسیر پیام‌رسانی آن (در سطح mRNA)، به صورت وابسته به دز و زمان، اثر (کاهنده یا افزایش‌دهنده) دارد. از این رو، با توجه به نقش سایتوکاین TGF-beta و گیرنده‌های آن بر سرنوشت سلول‌های سرطانی نظیر سلول‌های سرطان پستان، می‌توان پیش‌بینی کرد که کنترل میزان بیان این ژن‌ها در سلول‌های سرطانی، به توفیق در کنترل و درمان سرطان منجر شود. به عبارت دیگر، عصاره‌ی مورد بررسی در شرایط مشخص ممکن است بتواند به عنوان ابزاری برای دست‌کاری بیان ژن‌های پیش‌گفته و در نهایت، کنترل رشد و تکثیر سلول‌ها که امری اساسی در مطالعات ملکولی و سلولی حیطة‌ی سرطان است، مورد استفاده قرار گیرد. تأیید این موضوع، نیازمند انجام مطالعات تکمیلی است.

تیمار سلول‌ها با غلظت ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر از عصاره، با کاهش معنی‌دار در میزان نسخه‌برداری از ژن TGF-beta R1 در مقایسه با گروه شاهد همراه بود؛ به طوری که میزان بیان آن، به حدود نصف (۰/۵۲) کاهش یافت (P = ۰/۰۱۵). تیمار سلول‌ها با غلظت ۴۰ میکروگرم/میلی‌لیتر از عصاره، با افزایش در میزان نسخه برداری از ژن TGF-beta R1 در مقایسه با گروه شاهد همراه بود؛ به طوری که میزان بیان آن، ۱/۳۴ برابر نسبت به گروه شاهد، افزایش نشان داد، اما این افزایش، از نظر آماری معنی‌دار نبود (P = ۰/۰۶۶). همچنین، تیمار سلول‌ها با غلظت‌های ۵ (P = ۰/۱۳۸) و ۴۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر (P = ۰/۳۴۷) از عصاره، با تغییرات معنی‌دار در سطح نسخه‌برداری از ژن TGF-beta R2 همراه نبود.

### بحث

در مطالعه‌ی حاضر، تیمار ۲۴ ساعته‌ی سلول‌های سرطان پستان انسانی رده‌ی MCF-7 با یک غلظت کم و غیر سایتوتوکسیک (یعنی ۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر) از عصاره‌ی آبی بذر گیاه زنیان، با تغییرات معنی‌دار در میزان بیان ژن TGF-beta R1 در سطح mRNA همراه بود. به عبارت دیگر، تیمار سلول‌ها با غلظت ۵ میکروگرم/میلی‌لیتر، در مقایسه با گروه شاهد، کاهشی به میزان حدود نصف (۰/۵۲) را در میزان بیان این ژن در سطح mRNA نشان داد، اما هنگامی که غلظت عصاره به میزان ۸ برابر (۴۰ میکروگرم/میلی‌لیتر) افزایش داده شد، میزان بیان این ژن در سطح mRNA در مقایسه با گروه شاهد، با افزایشی به میزان ۱/۳۴ برابر همراه شد. اگر چه این تغییر، از نظر آماری معنی‌دار نبود، اما ممکن است با تکرار مطالعه و افزایش تعداد نمونه‌ها، تغییرات معنی‌داری نیز ملاحظه شود.

واکنش ژن TGF-beta R2 در پاسخ به حضور عصاره، با واکنش ژن TGF-beta R1 به طور کامل متفاوت بود؛ بدین نحو که تیمار سلول‌ها با غلظت‌های ۵ و ۴۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از عصاره، با تغییرات معنی‌داری در میزان بیان ژن TGF-beta R2 همراه نبود. به این ترتیب، به نظر می‌رسد که در شرایط کنترل شده‌ی این مطالعه، عصاره‌ی آبی بذر زنیان می‌تواند با تأثیر بر میزان بیان یکی از ژن‌های مؤثر در مسیر پیام‌رسانی TGF-beta، به صورت وابسته به دز، تأثیراتی بر مسیر پیام‌رسانی سایتوکاین TGF-beta و در نتیجه، تغییر در میزان تکثیر و تمایز سلول‌ها داشته باشد.

لازم به توضیح است که در مطالعه‌ی حاضر، مدت زمان تیمار سلول‌ها، ۲۴ ساعت در نظر گرفته شد که اگر این مدت زمان، به ۴۸ ساعت یا بیشتر تغییر داده می‌شد، شاید اثرات وابسته به زمان نیز در نوع اثربخشی عصاره مشاهده می‌گردید. چنانچه در مطالعه‌ی

پژوهشی دانشکده ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی،  
تصویب، ثبت و تأمین بودجه گردید.

### تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد رشته‌ی  
ایمونولوژی پزشکی است که با شماره‌ی ۳۵ م در حوزه‌ی معاونت

### References

- Berek JS. Berek and Novak's gynecology. 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2011. p. 5709.
- Siegel PM, Shu W, Cardiff RD, Muller WJ, Massague J. Transforming growth factor beta signaling impairs Neu-induced mammary tumorigenesis while promoting pulmonary metastasis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2003; 100(14): 8430-5.
- Tang B, Vu M, Booker T, Santner SJ, Miller FR, Anver MR, et al. TGF-beta switches from tumor suppressor to prometastatic factor in a model of breast cancer progression. *J Clin Invest* 2003; 112(7): 1116-24.
- Derynck R, Akhurst RJ, Balmain A. TGF-beta signaling in tumor suppression and cancer progression. *Nat Genet* 2001; 29(2): 117-29.
- Dumont N, Arteaga CL. Targeting the TGF beta signaling network in human neoplasia. *Cancer Cell* 2003; 3(6): 531-6.
- Massague J. TGF-beta signal transduction. *Annu Rev Biochem* 1998; 67: 753-91.
- Gersbach PV, Reddy N. Non-invasive localization of thymol accumulation in *Carum copticum* (Apiaceae) fruits by chemical shift selective magnetic resonance imaging. *Ann Bot* 2002; 90(2): 253-7.
- Shojaaddini M, Moharramipour S, Sahaf BZ. Fumigant toxicity of essential oil from *Carum copticum* against Indian meal moth, *Plodia interpunctella*. *J Plant Prot Res* 2008; 48(4): 411-9.
- Dwivedi SN, Mishra RP, Alava S. Phytochemistry, pharmacological studies and traditional benefits of *Trachyspermum ammi* (Linn.) Sprague. *International Journal of Pharmacy and Life Sciences* 2012; 3(5): 1705-9.
- Loza-Tavera H. Monoterpenes in essential oils. Biosynthesis and properties. *Adv Exp Med Biol* 1999; 464: 49-62.
- Arunasree KM. Anti-proliferative effects of carvacrol on a human metastatic breast cancer cell line, MDA-MB 231. *Phytomedicine* 2010; 17(8-9): 581-8.
- Mehdi SJ, Ahmad A, Irshad M, Manzoor N, Rizvi MMA. Cytotoxic effect of Carvacrol on human cervical cancer cells. *Biology and Medicine* 2011; 3(2 Special Issue): 307-12.
- Koparal AT, Zeytinoglu M. Effects of carvacrol on a human non-small cell lung cancer (NSCLC) cell line, A549. *Cytotechnology* 2003; 43(1-3): 149-54.
- Rasooli I, Fakoor MH, Yadegarinia D, Gachkar L, Allameh A, Rezaei MB. Antimycotoxigenic characteristics of *Rosmarinus officinalis* and *Trachyspermum copticum* L. essential oils. *Int J Food Microbiol* 2008; 122(1-2): 135-9.
- Amiri A, Jomehpour N. Evaluation the Effect of anti bacterial of *Ferula assa-foetida* L, *Carum copticum*, *Mentha piperita* L Hydroalcoholic extract on standard sensitive and methicillin- resistant *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli* O157H7 and *Salmonella typhimurium*. *J Ilam Univ Med Sci* 2016; 24(2): 72-9. [In Persian].
- Shafeghat M, Sharifi Mood B, Metanat M, Saeidi S, Sepehri N. The Antibacterial Activity of the Ajowan Extract. *Iran J Infect Dis Trop Med* 2014; 19(67): 37-40. [In Persian].
- Shahabi S, Ayazi Roozbehani F, Kamalinejad M, Abadi A. Anti-giardia activity of *Carum copticum* on *Giardia lamblia* cysts in vitro. *Pajouhesh Dar Pezeshki* 2008; 32(4): 303-7. [In Persian].
- Karimi F, Mobini-Kesheh M, Kamalinejad M, Hatami H, Labibi F, Darbandi-Tamijani H, et al. Transforming growth factor-beta2 levels in human ovarian cancer cell cultures treated with aques and alcoholic, and essential oil of *Trachyspermum copticum* (L.) Link (Zenian). *Med Hist* 2011; 3(7): 129-60. [In Persian].
- Dalil N. Evaluation of transforming growth factor-beta 2, Smad2, and Smad4 gene expression in human breast cancer cell line (MCF-7) treated with aqueous extract of *Trachyspermum copticum* (L.) link seeds [MSc Thesis]. Tehran, Iran: Shahid Beheshti University of Medical Sciences; 2015. [In Persian].
- Nasrollahi MF. Evaluation of transforming growth factor- beta 2 gene expression in colon cancer (CT26), breast cancer (MCF7), and leukemia (K562) cell lines treated with aqueous extract of *Trachyspermum copticum* (L.) link seeds [MSc Thesis]. Tehran, Iran: Shahid Beheshti University of Medical Sciences; 2015. [In Persian].
- Siegel PM, Massague J. Cytostatic and apoptotic actions of TGF-beta in homeostasis and cancer. *Nat Rev Cancer* 2003; 3(11): 807-21.

## Effects of Aqueous Extract of *Trachyspermum Copticum* (L.) link Seeds on Transcription of Transforming Growth Factor-beta Receptor 1 and 2 Genes in Cancer Cells

Marzieh Alikhani<sup>1</sup>, Forouzan Karimi<sup>2</sup>, Hassan Darbandi-Tamijani<sup>3</sup>, Sarira Shahnava<sup>3</sup>, Shima Rasouli<sup>4</sup>, Mohammad Kamalinejad<sup>5</sup>, Ahad Khalilnejad<sup>3</sup>, Mohammad-Reza Sohrabi<sup>6</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** Transforming growth factor (TGF)-beta 2 signaling pathways and their receptors exert a pivotal role in behavior and fate of tumor cells. Therefore, these pathways are target of drug discovery researches. In this study, we evaluated the effects of the aqueous extract of *Trachyspermum copticum* (L.) link (carum) seeds on TGF-beta receptor 1 and 2 genes coding the heterodimer complex of receptor in MCF-7 cell line of human breast cancer.

**Methods:** Non-cytotoxic concentrations of the extract determined by 3-(4,5-Dimethylthiazol-2-yl)-2,5-Diphenyltetrazolium bromide (MTT) test and cells treated with non-cytotoxic concentrations (5 and 40 µg/ml) of extract for 24 hours. Then, to evaluate the expression of TGF-beta receptors 1 and 2 genes at the level of transcription, real-time polymerase chain reaction (PCR) was performed (comparing the control group). Data were analyzed using REST<sup>®</sup> software and analysis of variance test. Level of significance was set at 0.05.

**Findings:** Cells treated with concentration of 5 µg/ml of extract showed reduction in gene transcription levels to almost half (0.52) ( $P = 0.015$ ); and in cells treated with concentration of 40 µg/ml of extract, gene transcription levels increased to 1.34 times ( $P = 0.066$ ) comparing to control group. Treatment of cells with extract showed no meaningful changes in TGF-beta receptor 2 gene expression at the level of transcription ( $P = 0.148$ ).

**Conclusion:** Results suggest that treatment of MCF-7 cells with low concentration of aqueous extract of *Trachyspermum copticum* (L.) link seeds can affect the TGF-beta receptor 1 gene transcription, but not the TGF-beta receptor 2; and alter the microenvironment of tumor cell. Further studies have to be performed for conclusive evidence.

**Keywords:** Carum, Breast neoplasms, Transforming growth factor-beta type I receptor, Transforming growth factor-beta type II receptor

**Citation:** Alikhani M, Karimi F, Darbandi-Tamijani H, Shahnava S, Rasouli S, Kamalinejad M, et al. **Effects of Aqueous Extract of *Trachyspermum Copticum* (L.) link Seeds on Transcription of Transforming Growth Factor-beta Receptor 1 and 2 Genes in Cancer Cells.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(437): 803-6.

- 1- MSc Student, Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 2- Associate Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 3- Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 4- PhD Candidate, Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 5- Lecturer, Department of Pharmacognosy, School of Pharmacy, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
- 6- Associate Professor, Department of Community Medicine, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

**Corresponding Author:** Forouzan Karimi, Email: fkarimi@smbu.ac.ir

## اثرات ال-کارنیتین بر روی پارامترهای التهابی و آنژیوژنز در مدل التهابی Air Pouch در موش صحرایی

ظاهره اعتراف اسکوئی<sup>۱</sup>، حامد قاسم اوغلی<sup>۲</sup>، مسلم نجفی<sup>۳</sup>

## مقاله پژوهشی

## چکیده

**مقدمه:** این مطالعه، با هدف بررسی اثرات داروی ال-کارنیتین (L-Carnitine یا L-car) بر روی پارامترهای التهابی و آنژیوژنز در مدل التهابی Air pouch انجام شد.

**روش‌ها:** در ناحیه‌ی پشتی موش‌های صحرایی نر نژاد Wistar، پس از بیهوشی به ترتیب ۲۰ و ۱۰ میلی‌لیتر هوای استریل در روزهای ۱ و ۳ به صورت زیر پوستی تزریق شد. در روز ۷ کاراژنین به داخل Pouch تزریق گردید. نرمال سالین به عنوان شاهد و L-car با دزهای ۲۵۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم به ازای هر موش، هم‌زمان با تزریق کاراژنین و همچنین، ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از آن به داخل Pouch تزریق شد. بعد از ۷۲ ساعت، مایع داخل Pouch برای تعیین حجم آگزودا و شمارش لکوسیتی و اندازه‌گیری غلظت (VEGF) Vascular endothelial growth factor و (IL-1β) Interleukin-1 beta جمع‌آوری و بافت گرانولومای تشکیل شده از بدن حیوان جدا و توزین گردید. برای تعیین آنژیوژنز در بافت گرانولوما، از روش سنجش غلظت هموگلوبین استفاده شد.

**یافته‌ها:** L-car با تمام دزهای به کار رفته، تجمع لکوسیتی را در آگزودا کاهش داد ( $P < 0/001$ )، اما وزن بافت گرانولوما فقط با دز ۲۰۰۰ میکروگرم کم شد ( $P < 0/001$ ). حجم آگزودا نیز با تمام دزها و سطح IL-1β با دزهای ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم دارو به صورت معنی‌داری کاهش یافتند. L-car، نه تنها اثرات مهار بر روی VEGF نداشت، بلکه دز ۱۰۰۰ میکروگرم آن سطح VEGF را افزایش داد ( $P < 0/010$ ).

**نتیجه‌گیری:** L-car، اثرات ضد التهابی دارد، اما با دزهای به کار رفته، فاقد اثر ضد آنژیوژنز در این مدل بود. احتمال می‌رود اثرات ضد التهابی L-car با اثر مهار آن بر روی IL-1β مرتبط باشد.

**واژگان کلیدی:** ال-کارنیتین، التهاب، آنژیوژنز، عامل رشد اندوتلیال عروقی

**ارجاع:** اعتراف اسکوئی طاهره، قاسم اوغلی حامد، نجفی مسلم. اثرات ال-کارنیتین بر روی پارامترهای التهابی و آنژیوژنز در مدل التهابی

**Air Pouch در موش صحرایی.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۳۷): ۸۱۳-۸۰۷

## مقدمه

کارنیتین (بتا-هیدروکسی-گاما-ان-تری متیل آمینوبوتیریک اسید) یک آمینواسید تری‌متیله است که از نظر ساختاری به طور تقریبی شبیه کولین می‌باشد و از اسیدهای آمینه‌ی لیزین و متیونین سنتز می‌شود. این ماده، عامل مشترک ضروری برای تبدیل اسیدهای چرب طولانی زنجیر، به آسید کارنیتین و انتقال آن‌ها به ماتریکس میتوکندری‌ها جهت بتا اکسیداسیون و تولید انرژی می‌باشد. بر خلاف گیاهان، کارنیتین به مقدار قابل توجهی در منابع غذایی با منشأ حیوانی وجود دارد. ال-کارنیتین که استرئوایزومر با فعالیت بیولوژیک کارنیتین است، با روش‌های انتقال فعال و غیر فعال از دستگاه گوارش جذب

می‌گردد (۱). کاهش مقادیر فیزیولوژیک کارنیتین در سرم یا بافت در انسان در انواع اختلالات ایمنی مانند سندرم Sepsis، اسکروزیس سیستمیک، عفونت Human immunodeficiency virus (HIV)، سندرم خستگی مزمن، همودیالیز، سوختگی، تروما و ... مشاهده می‌شود (۲).

نتایج یک مطالعه در بیماران همودیالیزی نشان داد که مصرف داروی ال-کارنیتین (L-car)، می‌تواند کمبود آن را برطرف نماید و با کاهش عوامل التهابی سرم نظیر عامل نکروز تومور آلفا (Tumor necrosis factor-alpha یا TNF-α)، Interleukin-1 beta و (IL-1β)، پروتئین واکنشگر C (C-reactive protein یا CRP) و

۱- دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۲- داروساز، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

۳- استاد، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

و نیز بررسی فعالیت ضد التهابی داروها فراهم می‌آورد (۱۲). اگرچه داروهای ضد التهاب غیر استروئیدی (Nonsteroidal antiinflammatory drugs یا NSAIDs) و کورتیکو استروئیدها داروهای مؤثر جهت مقابله با التهاب هستند، اما به دلیل عوارض جانبی آن‌ها، تحقیق بر روی داروهای جدید با عوارض کمتر در اولویت می‌باشد. بر اساس جستجوهای انجام شده، گزارشی از اثرات داروی L-car بر روی پارامترهای التهابی و آنژیوژنز در مدل Air pouch موجود نبود؛ از این رو، مطالعه‌ی حاضر، با هدف بررسی اثرات احتمالی ضد التهاب و ضد آنژیوژنز L-car در موش‌های صحرایی انجام شد.

### روش‌ها

**ایجاد مدل التهابی Air pouch** موش‌های صحرایی نر نژاد Wistar در محدوده‌ی وزنی ۲۵۰-۲۰۰ گرم با دسترسی آزاد به آب و غذا در شرایط استاندارد نگهداری و مطابق قوانین و دستورالعمل‌های مصوب کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی تبریز مورد استفاده قرار گرفتند. موش‌ها با دی‌اتیل اتر بیهوش شدند. سپس، موهای ناحیه‌ی پشتی حیوان تراشیده شد و ۲۰ میلی‌لیتر هوای استریل به صورت زیر پوستی تزریق گردید. ۳ روز بعد، دوباره ۱۰ میلی‌لیتر هوای استریل به ناحیه‌ی پیش‌گفته تزریق گردید. تزریق داخل Pouch کارازنین به مقدار ۲ میلی‌لیتر از محلول ۲ درصد وزنی - حجمی در روز ۶ پس از اولین تزریق هوا صورت گرفت (۱۲).

**گروه‌های مورد مطالعه:** گروه شاهد کارازنین: این گروه در روز ۶، بعد از ایجاد Pouch، کارازنین را به صورت داخل Pouch دریافت کردند. به منظور بررسی اثر حامل، ۱ میلی‌لیتر نرمال‌سالین قبل از تزریق کارازنین و نیز ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از تزریق آن به داخل Pouch تزریق شد.

گروه‌های دریافت کننده‌ی L-car: موش‌ها در روز ۶ بعد از ایجاد Pouch، بلافاصله قبل از تزریق کارازنین و نیز ۲۴ و ۴۸ ساعت بعد از تزریق آن، دزهای ۲۵۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم از L-car برای هر موش در حجم ۱ میلی‌لیتر به صورت داخل Pouch دریافت کردند.

### پارامترهای التهابی مورد بررسی

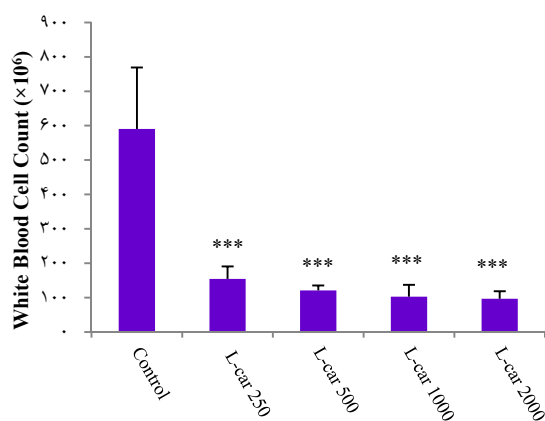
**تعیین حجم آگزودا و شمارش تعداد لکوسیت‌ها و توزین بافت گرانولوما:** ۳ روز بعد از تزریق کارازنین، موش‌ها کشته شدند و ۳ میلی‌لیتر (PBS) Phosphate buffered saline با pH = ۷/۴ به داخل Pouch تزریق و به مدت ۳۰ ثانیه به آرامی ماساژ داده شد و آگزودای التهابی خارج و حجم آن اندازه‌گیری گردید. سپس، مقداری از آگزودا به داخل لوله‌ی آزمایش حاوی

Interleukin-6 (IL-6)، سبب کاهش التهاب و عوارض ناشی از کمبود کارنیتین گردد (۳). در کارآزمایی بالینی دیگری، تجویز روزانه ۱۰۰۰ میلی‌گرم L-car به مدت ۳ ماه، موجب کاهش آسیب‌های التهابی در افراد مبتلا به بیماری‌های عروق کرونر گردید و سطوح نشانگرهای التهابی مانند TNF- $\alpha$ ، CRP و IL-6 توسط L-car کاهش یافت (۴). یافته‌های علمی در حیوانات آزمایشگاهی نیز نشان داده‌اند که اختلالات و ضعف سیستم ایمنی ناشی از پیری در موش‌ها، مانند تضعیف عملکرد ماکروفاژها و نوتروفیل‌ها، با L-car خنثی می‌گردد (۲).

مطالعه‌ی Tastekin و همکاران نشان داد که تجویز L-car در مدل التهابی آرتریت در موش‌ها، قادر است با ایجاد اثرات آنتی‌اکسیدانی، موجب پیش‌گیری از آسیب‌های استرس اکسیداتیو گردد (۵). در مطالعه‌ی دیگری، تجویز خوراکی ۳۰ روزه‌ی L-car در التهاب ناشی از کارازنین در موش‌های صحرایی مسن (۲۴ ماهه)، موجب برگشت دادن تغییرات عملکردی سلول‌های التهابی در آن‌ها گردید (۶).

التهاب، فرایندی پویا و پیچیده است که در پاسخ به آسیب بافتی یا عفونت آغاز می‌شود. شروع این فرایند، منجر به فعال شدن بافت‌های موضعی و رها شدن مواد واسطه‌ای از آن‌ها می‌گردد که در نهایت، موجب گشادی و افزایش نفوذپذیری عروق، تورم و فعالیت فیبرهای درد می‌شود (۷). روش اصلی که توسط آن سیستم ذاتی ایمنی با عفونت‌ها و آسیب‌های بافتی مقابله می‌کند، تحریک التهاب حاد است که می‌تواند در عرض دقائق تا ساعت‌ها ایجاد شود و برای روزها ادامه یابد. سیتوکاین‌های پیش‌التهابی نظیر TNF- $\alpha$ ، IL-1 و IL-6، نقش مهمی در فعال کردن سلول‌های التهابی بازی می‌کنند (۸). اگر عفونت حذف نشود یا آسیب بافتی طولانی گردد، بعد از التهاب حاد، التهاب مزمن ادامه می‌یابد (۹). مکان‌های التهاب مزمن، اغلب تحت بازسازی بافتی همراه با آنژیوژنز و فیبروز قرار می‌گیرند (۱۰). مهم‌ترین محرک‌های فیزیولوژیک آنژیوژنز، ایسکمی بافتی، هیپوکسی و التهاب هستند و علاوه بر آن، برخی از عوامل اختصاصی نظیر عامل رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor یا VEGF)، سیتوکاین‌های التهابی، مولکول‌های چسباننده و نیتریک اکساید (Nitric oxide یا NO) نیز رگ‌زایی را تحریک و یا مهار می‌کنند (۱۱).

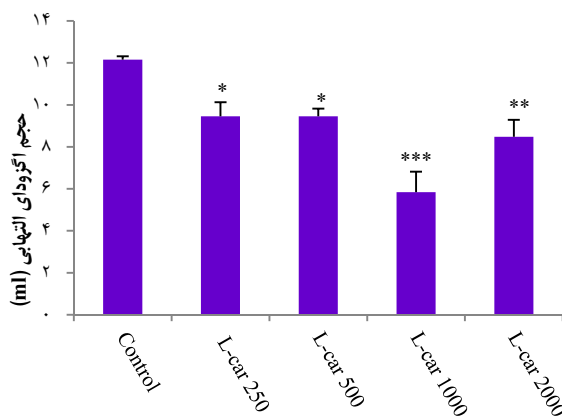
آنژیوژنی پیچیده‌ی بیماری‌های التهابی، منجر به گسترش مدل‌های متنوع التهاب حاد و مزمن شده است. از جمله‌ی این‌ها، مدل التهابی Air pouch است که تقلیدی از بیماری آرتریت روماتوئید می‌باشد و در آن با تزریق زیر پوستی هوای استریل در پشت موش، کیسه‌ای ایجاد می‌شود که محیط مناسبی برای مطالعه‌ی التهاب و پاسخ سلولی مربوط



شکل ۱. بررسی اثر تزریق داخل Pouch ال-کارنیتین بر تجمع لکوسیتی در آگزودای انتهایی در موش صحرائی نر. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد میانگین می‌باشند ( $P < 0.001$ ): وجود تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد کارازنین).  
L-car: L-carnitine

#### بررسی اثر L-car بر حجم آگزودا و وزن بافت گرانولوما:

نتایج نشان داد که ۷۲ ساعت بعد از القای التهاب در گروه شاهد،  $0.70 \pm 12/20$  میلی‌لیتر آگزودا به داخل Pouch ترشح پیدا کرده بود که این حجم در گروه‌های L-car با دز ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم به ترتیب  $0.70 \pm 9/50$  و  $0.40 \pm 10/00$  میلی‌لیتر کاهش پیدا کرد ( $P < 0.050$ ). دز ۱۰۰۰ میکروگرم دارو حجم آگزودا را به  $1/00 \pm 5/90$  میلی‌لیتر ( $P < 0.001$ ) و دز ۲۰۰۰ میکروگرم، آن را به  $0.80 \pm 8/50$  میلی‌لیتر ( $P < 0.010$ ) کاهش داد (شکل ۲).



شکل ۲. بررسی اثر تزریق داخل Pouch ال-کارنیتین بر حجم آگزودای انتهایی در موش صحرائی نر. داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد میانگین می‌باشند ( $P < 0.050$ ), ( $P < 0.010$ ): وجود تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد کارازنین).  
L-car: L-carnitine

Ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA) ریخته شد و پس از اختلاط و رقیق‌سازی، شمارش تعداد لکوسیت‌ها با استفاده از لام نتوبار زیر میکروسکوپ نوری (Olympus, Japan) انجام گردید. بعد از جمع‌آوری کامل آگزودا، پوست بیرونی بریده شد و Pouch از نسوج اطراف و ماهیچه‌ی پشت حیوان جدا و بافت گرانولوما نیز توزین گردید.

**بررسی آنژیوژنز:** آنژیوژنز کمی با استفاده از روش Ghosh و همکاران، با اندکی تغییر تعیین مقدار شد. بر اساس این روش، ابتدا بافت گرانولومای تشکیل شده در اطراف Pouch جدا شد و در محلول PBS شسته و خشک شد. سپس، بافت به قطعات ریز بریده شد و محلول درابکین اضافه گردید و ۵ دقیقه، با شتاب ۱۶۰۰۰ دور در دقیقه در بستر یخ توسط هموژنایزر (Heidolph, Germany) هموژنیزه شد. بافت هموژن ۳۰ دقیقه در دمای ۴ درجه‌ی سانتی‌گراد و با شتاب Relative centrifugal field (ref) ۱۰۰۰۰، سانتریفیوژ (Eppendorf 5810R, Germany) گردید. میزان هموگلوبین مایع رویی صاف شده با استفاده از فیلتر میلی‌پور با به کارگیری منحنی استاندارد کیت هموگلوبین و دستگاه اسپکتروفوتومتر Ultraviolet (UV) (Shimadzu -1800, Japan) در طول موج ۵۴۶ نانومتر به عنوان شاخص آنژیوژنز تعیین مقدار شد (۱۳).

**اندازه‌گیری میزان VEGF و IL-1 $\beta$  موجود در آگزودا:** ۷۲ ساعت بعد از القای التهاب، آگزودا جمع‌آوری شد و ۱۰ دقیقه با شتاب ۱۰۰۰ g سانتریفیوژ گردید. از محلول رویی بدون سلول جهت تعیین مقدار VEGF و IL-1 $\beta$  مطابق دستورالعمل کیت‌های اختصاصی آن‌ها در ۴۵۰ نانومتر استفاده شد.

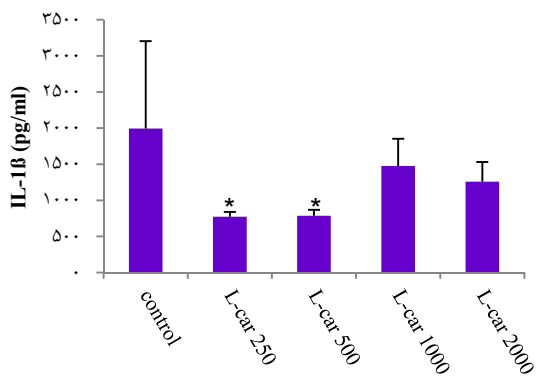
**تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها:** نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد میانگین گزارش شده‌اند. مقایسه‌ی بین گروه‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۷ (version 17, SPSS Inc., Chicago, IL) و با آزمون آماری One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Least significant difference (LSD) صورت گرفت. تفاوت میانگین‌ها با سطح آماری  $P < 0.050$  معنی‌دار تلقی گردید.

#### یافته‌ها

**بررسی اثر L-car بر تجمع لکوسیتی:** تعداد تام لکوسیت‌ها در گروه L-car با دز ۲۵۰ میکروگرم،  $36/22 \pm 154/40$  میلیون، دز ۵۰۰ میکروگرم  $14/50 \pm 127/20$  میلیون، دز ۱۰۰۰ میکروگرم  $34/20 \pm 102/90$  میلیون و در دز ۲۰۰۰ میکروگرم  $22/00 \pm 96/80$  میلیون شمارش گردید که همه‌ی گروه‌ها با گروه شاهد تفاوت معنی‌داری نشان دادند ( $P < 0.001$ ) (شکل ۱).



۳۶/۸۸ درصد نسبت به گروه شاهد کاهش پیدا کرد.



شکل ۴. بررسی اثر تزریق داخل Pouch ال-کارنیتین بر میزان Interleukin-1 beta (IL-1β) آگزودا در موش صحرائی نر. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین می‌باشند (\*P < ۰/۰۵۰). وجود تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد کارازنین).

L-car: L-carnitine

### بحث

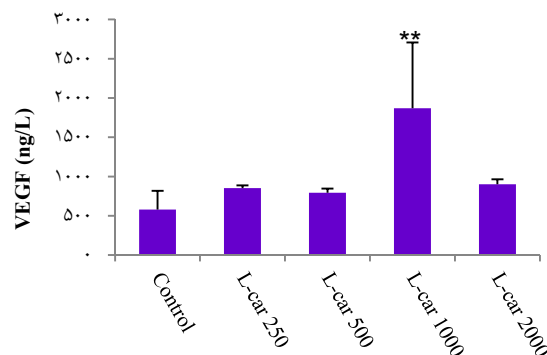
در مطالعه‌ی حاضر، اثرات L-car بر روی پارامترهای التهابی و آنژیوژنز در مدل Air pouch مورد بررسی قرار گرفت. تجمع لکوسیتی با کلیه‌ی دزهای مورد استفاده‌ی L-car کاهش قابل ملاحظه‌ای نشان داد. همسو با نتایج این مطالعه، Aldemir و همکاران، اثرات L-car روی تغییرات تعداد لکوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها را در بیماران نیازمند جراحی بای‌پس قلبی بررسی و گزارش نمودند که L-car لکوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها را در این بیماران کاهش می‌دهد (۱۴). در مطالعه‌ی Izzut-Uysal و همکاران، تأثیر تجویز ۳۰ روزه‌ی L-car در التهاب ناشی از کارازنین در موش‌های صحرائی مسن (۲۴ ماهه) با موش‌های جوان (۲ ماهه) بررسی و مقایسه شد. نتایج نشان داد که L-car موجب افزایش تعداد سلول‌های جمع شده در محل التهاب در هر دو گروه می‌گردد (۶). به علت تفاوت‌های متعدد در روش کار نظیر نحوه‌ی تجویز، دز و مدت زمان مصرف L-car، وجود اختلاف در یافته‌های مطالعه‌ی پیش‌گفته با نتایج مطالعه‌ی حاضر دور از انتظار نیست.

فراخوانی لکوسیت‌ها فرایندی چند مرحله‌ای متشکل از اتصال ضعیف و حرکت روی اندوتلیوم به واسطه‌ی سلکتین‌ها، اتصال محکم به اندوتلیوم به واسطه‌ی اینتگرین‌ها و مهاجرت از طریق فضاهای بین اندوتلیال می‌باشد (۱۵). TNF-α و IL-1، از جمله سیتوکاین‌های پیش‌التهابی هستند که نقش مهمی را در فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال از طریق افزایش بیان مولکول‌های چسبنده دارند (۱۶). در مدل شوک اندوتوکسین موشی، تزریق L-car به موش‌هایی

همچنین، داروی L-car با دزهای ۲۵۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم، نتوانست وزن بافت گرانولوما را نسبت به گروه شاهد (۵/۶۰ ± ۰/۲۰ گرم) تغییر آماری معنی‌داری بدهد، اما دز ۲۰۰۰ میکروگرم، بافت گرانولوما را ۳۵/۷ درصد نسبت به گروه شاهد کاهش داد (P < ۰/۰۰۱).

**بررسی اثر L-car بر آنژیوژنز بافت گرانولوما:** هیچ یک از دزهای L-car نتوانست آنژیوژنز را تحت تأثیر قرار دهد؛ به طوری که میزان هموگلوبین بافت گرانولوماتوز با دزهای ۲۵۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم L-car به ترتیب  $119/0 \pm 832/9$ ،  $108/3 \pm 1213/8$ ،  $249/9 \pm 662/9$  و  $193/4 \pm 1048/4$  میلی‌گرم به ازای ۱۰۰ گرم بافت به دست آمد که نسبت به گروه شاهد (۱۳۹/۸ ± ۹۳۷/۰ میلی‌گرم به ازای ۱۰۰ گرم بافت) تفاوت معنی‌داری نشان نداد.

**بررسی اثر L-car بر میزان VEGF آگزودا:** به جز دز ۱۰۰۰ میکروگرم L-car، سایر دزهای به کار رفته نتوانست غلظت VEGF را نسبت به گروه شاهد ( $579/29 \pm 239/52$  نانوگرم/لیتر) تغییر معنی‌داری دهد. میزان VEGF آگزودا با دز ۱۰۰۰ میکروگرم L-car به میزان  $1869/16 \pm 837/24$  نانوگرم/لیتر تعیین شد که نسبت به گروه شاهد بیشتر شده بود (P < ۰/۰۰۱) (شکل ۳).



شکل ۳. بررسی اثر تزریق داخل Pouch ال-کارنیتین بر میزان عامل رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor) یا VEGF آگزودا در موش صحرائی نر. داده‌ها به صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین می‌باشند (\*\*P < ۰/۰۱۰). وجود تفاوت معنی‌دار با گروه شاهد کارازنین).

L-car: L-carnitine

**بررسی اثر L-car بر میزان IL-1β آگزودا:** همان‌طور که در شکل ۴ مشاهده می‌شود، غلظت IL-1β آگزودای التهابی با دزهای ۲۵۰، ۵۰۰، ۱۰۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم L-car به ترتیب ۵۹/۲ درصد (P < ۰/۰۵۰)، ۴۰/۲۷ درصد (P < ۰/۰۵۰)، ۲۶/۹۱ درصد و

می‌کند، اما در مدل Cotton pellet و با ماده‌ی التهاب‌زای کارازنین بی‌تأثیر بوده است (۲۲).

در شرایط *In vitro* سیتوکاین‌های مشتق شده از ماکروفاژها شامل IL-1 و TNF- $\alpha$  در تشکیل بافت گرانولوما از اهمیت به‌سزایی برخوردارند (۲۳). همچنین، NO تولید شده توسط ماکروفاژها نیز در شکل‌گیری بافت گرانولوما تأثیر دارد (۲۴). Kreamer و Koeck اثبات کردند که L-car باعث کاهش فعالیت نیتریک اکساید سنتاز در فیبروبلاست می‌شود (۲۵).

در شرایط التهابی مزمن، آنژیوژنز مهاجرت سلول‌های التهابی به محل التهاب و فراهمی مواد غذایی و اکسیژن مورد نیاز را برای بافت گرانولوما امکان‌پذیر می‌کند. بنابراین، تداوم التهاب مزمن به آنژیوژنز بستگی دارد و مهار آنژیوژنز می‌تواند از التهاب جلوگیری کند (۱۳). در مطالعه‌ی حاضر، L-car با هیچ یک از دزهای مورد استفاده، آنژیوژنز را کاهش نداد. VEGF، یکی از مهم‌ترین عوامل تحریک‌کننده آنژیوژنز است که در مهاجرت، تکثیر، تجزیه‌ی ماتریکس سلول‌های اندوتلیال و تشکیل شبکه‌های عروقی نقش دارد. مهار VEGF می‌تواند به عنوان یک هدف درمانی برای کاهش آنژیوژنز باشد (۲۶). اندازه‌گیری سطح VEGF در مطالعه‌ی حاضر نشان داد که L-car با دز ۱۰۰۰ میکروگرم، موجب افزایش معنی‌دار سطح VEGF شده است. در همین راستا و مطابق با نتایج مطالعه‌ی حاضر، گزارش‌هایی مبنی بر افزایش بیان VEGF توسط L-car نیز منتشر شده است (۲۸-۲۷).

در مجموع، با توجه به نتایج می‌توان اظهار داشت که L-car از فعالیت ضد التهابی خوبی برخوردار است، اما فاقد اثر ضد آنژیوژنز در این مدل و با دزهای به کار رفته می‌باشد. احتمال می‌رود اثرات ضد التهابی مشاهده شده با اثر مهار L-car بر روی IL-1 $\beta$  مرتبط باشد.

### تشکر و قدردانی

این مقاله برگرفته از نتایج پایان‌نامه‌ی دانشجویی دوره‌ی دکتری عمومی داروسازی مصوب دانشکده‌ی داروسازی دانشگاه علوم پزشکی تبریز به شماره‌ی ۳۷۹۱ می‌باشد. نویسندگان مقاله، از معاونت محترم پژوهشی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی تبریز برای حمایت مالی از اجرای آن (طرح تحقیقاتی شماره‌ی ۵۱۱ مصوب کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی این دانشگاه) صمیمانه سپاسگزاری می‌نمایند.

که با لیپوپلی‌ساکارید (Lipopolysaccharide یا LPS) دچار التهاب شده بودند، موجب کاهش سطح سرمی TNF- $\alpha$  گردید (۱۷). نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که L-car با دزهای ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم باعث کاهش غلظت IL-1 $\beta$  می‌شود. احتمال می‌رود اثرات مهار L-car بر کاهش فراخوانی لکوسیت‌ها به علت کاهش IL-1 $\beta$  باشد. در التهاب ناشی از کارازنین، نفوذپذیری عروق بر اثر رهاسازی مدیاتورهایی چون هیستامین، سروتونین، ایکوزانویدها و NO افزایش می‌یابد و در نتیجه، آگزودای التهابی شکل می‌گیرد (۱۸).

نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که L-car با تمام دزهای مورد استفاده، حجم آگزودا را کاهش می‌دهد، اما در مطالعه‌ی Izgut-Uysal و همکاران، تأثیر تجویز خوراکی یک ماهه‌ی L-car در التهاب ناشی از کارازنین در موش‌های مسن (۲۴ ماهه) و جوان (۲ ماهه) نشان داد که حجم مایع آگزودا در محل التهاب در گروه‌های شاهد و تحت درمان با L-car تفاوتی نداشت (۶). علاوه بر تفاوت‌های تکنیکی مانند نحوه‌ی تجویز، دز و مدت زمان دریافت L-car، کوتاه بودن زمان جمع‌آوری آگزودا (۴۸ ساعت در مقابل ۷۲ ساعت) نیز می‌تواند در علت تفاوت یافته‌های مطالعه‌ی پیش‌گفته با نتایج مطالعه‌ی حاضر مؤثر باشد.

مطالعات متعدد نشان داده است که NO نقش مهمی در التهاب ایجاد شده به وسیله‌ی کارازنین دارد (۱۹). Bueno و همکاران، عملکرد اندوتلیوم موش را بعد از ۸ هفته درمان با L-car (۲۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) بررسی کردند و به این نتیجه رسیدند که L-car، مشارکت NO را در اندوتلیوم افزایش و میزان گونه‌های فعال اکسیژن را به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی دارو کاهش می‌دهد (۲۰). احتمال می‌رود اثرات کاهش L-car بر آگزودای التهابی در این مطالعه نیز به تولید NO مرتبط باشد؛ انجام آزمایش‌های تکمیلی در آینده، می‌تواند این فرضیه را تأیید یا رد نماید.

شکل‌گیری بافت گرانولوما، یکی از مشخصات التهاب مزمن است و تجمع فیبروبلاست‌ها و ماکروفاژها، سنتز کلاژن و آنژیوژنز، از ویژگی‌های مهم بافت گرانولوما می‌باشند (۲۱). در مطالعه‌ی حاضر، وزن بافت گرانولومای تشکیل شده، فقط با بالاترین دز به کار رفته‌ی L-car (۲۰۰۰ میکروگرم) کاهش یافت. مشابه این نتایج، اثرات پروپیونیل‌ال-کارنیتین (Propionyl-L-Carnitine یا PLC) در مدل‌های مختلف التهابی موش بررسی و معلوم شد که این مشتق کارنیتین، از تولید بافت گرانولومای ناشی از روغن کتان جلوگیری

### References

1. Flanagan JL, Simmons PA, Vehige J, Willcox MD, Garrett Q. Role of carnitine in disease. *Nutr Metab (Lond)* 2010; 7: 30.
2. Famularo G, De Simone C, Trinchieri V, Mosca L. Carnitines and its congeners: a metabolic pathway to the regulation of immune response and inflammation.



- Ann N Y Acad Sci 2004; 1033: 132-8.
3. Shakeri A, Tabibi H, Hedayati M. Effects of L-carnitine supplement on serum inflammatory cytokines, C-reactive protein, lipoprotein (a), and oxidative stress in hemodialysis patients with Lp (a) hyperlipoproteinemia. *Hemodial Int* 2010; 14(4): 498-504.
  4. Lee BJ, Lin JS, Lin YC, Lin PT. Antiinflammatory effects of L-carnitine supplementation (1000 mg/d) in coronary artery disease patients. *Nutrition* 2015; 31(3): 475-9.
  5. Tastekin N, Aydogdu N, Dokmeci D, Usta U, Birtane M, Erbas H, et al. Protective effects of L-carnitine and alpha-lipoic acid in rats with adjuvant arthritis. *Pharmacol Res* 2007; 56(4): 303-10.
  6. Izgut-Uysal VN, Agac A, Derin N. Effect of L-carnitine on carrageenan-induced inflammation in aged rats. *Gerontology* 2003; 49(5): 287-92.
  7. Bishop-Bailey D, Bystrom J. Emerging roles of peroxisome proliferator-activated receptor-beta/delta in inflammation. *Pharmacol Ther* 2009; 124(2): 141-50.
  8. Khan FA, Khan MF. Inflammation and acute phase response. *Int J Appl Biol Pharm* 2017; 1(2): 312-21.
  9. Sharma RA, Dalglish AG, Steward WP, O'Byrne KJ. Angiogenesis and the immune response as targets for the prevention and treatment of colorectal cancer (review). *Oncol Rep* 2003; 10(5): 1625-31.
  10. Koch AE. Angiogenesis: Implications for rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1998; 41(6): 951-62.
  11. Fam NP, Verma S, Kutryk M, Stewart DJ. Clinician guide to angiogenesis. *Circulation* 2003; 108(21): 2613-8.
  12. Martin SW, Stevens AJ, Brennan BS, Davies D, Rowland M, Houston JB. The six-day-old rat air pouch model of inflammation: characterization of the inflammatory response to carrageenan. *J Pharmacol Toxicol Methods* 1994; 32(3): 139-47.
  13. Ghosh AK, Hirasawa N, Niki H, Ohuchi K. Cyclooxygenase-2-mediated angiogenesis in carrageenin-induced granulation tissue in rats. *J Pharmacol Exp Ther* 2000; 295(2): 802-9.
  14. Aldemir M, Pektas MB, Parlar AI, Akci O, Emren SV, Tecer E, et al. L-Carnitine Supplementation Reduces Short-Term Neutrophil-Lymphocyte Ratio in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Grafting. *Int Surg* 2015; 100(7-8): 1160-8.
  15. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Mitchell RN. Robbins basic pathology. 8th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2007; p. 345-55.
  16. Abbas A, Lichtman AH, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 7th ed. Philadelphia, PA: Saunders; 2011.
  17. Ruggiero V, D'Urso CM, Albertoni C, Campo S, Foresta P, Martelli EA. LPS-induced serum TNF production and lethality in mice: effect of L-carnitine and some acyl-derivatives. *Mediators Inflamm* 1993; 2(7): S43-S50.
  18. Morris CJ. Carrageenan-induced paw edema in the rat and mouse. In: Winyard PG, Willoughby DA, editors. *Inflammation protocols*. Totowa, NJ: Humana Press; 2003. p. 115-21.
  19. Salvemini D, Wang ZQ, Wyatt PS, Bourdon DM, Marino MH, Manning PT, et al. Nitric oxide: A key mediator in the early and late phase of carrageenan-induced rat paw inflammation. *Br J Pharmacol* 1996; 118(4): 829-38.
  20. Bueno R, Alvarez de Sotomayor M, Perez-Guerrero Cn, Gomez-Amores L, Vazquez CM, Herrera MD. L-carnitine and propionyl-L-carnitine improve endothelial dysfunction in spontaneously hypertensive rats: Different participation of NO and COX-products. *Life Sciences* 2005; 77(17): 2082-97.
  21. Sato K, Komatsu N, Higashi N, Imai Y, Irimura T. Granulation tissue formation by nonspecific inflammatory agent occurs independently of macrophage galactose-type C-type lectin-1. *Clin Immunol* 2005; 115(1): 47-50.
  22. Amico-Roxas M, Caruso A, Cutuli VM, de BE, Leonardi G. Inhibitory effects of propionyl-L-carnitine on plasma extravasation induced by irritants in rodents. *Drugs Exp Clin Res* 1993; 19(5): 213-7.
  23. Sato IY, Kobayashi K, Yamagata N, Shikama Y, Kasama T, Kasahara K, et al. Modulation of granuloma formation in vitro by endogenous mediators. *Immunopharmacology* 1991; 21(2): 73-82.
  24. Iuvone T, Carnuccio R, Di Rosa M. Modulation of granuloma formation by endogenous nitric oxide. *Eur J Pharmacol* 1994; 265(1-2): 89-92.
  25. Koeck T, Kremser K. L-Carnitine alters nitric oxide synthase activity in fibroblasts depending on the peroxisomal status. *Int J Biochem Cell Biol* 2003; 35(2): 149-56.
  26. Salehi E, Amjadi FS, Khazaei M. Angiogenesis in health and disease: Role of vascular endothelial growth factor (VEGF). *J Isfahan Med Sch* 2011; 29(132): 312-26. [In Persian].
  27. De Angelis B, Gentile P, Orlandi F, Bocchini I, Di Pasquali C, Agovino A, et al. Limb rescue: A new autologous-peripheral blood mononuclear cells technology in critical limb ischemia and chronic ulcers. *Tissue Eng Part C Methods* 2015; 21(5): 423-35.
  28. Cipolla MJ, Nicoloff A, Rebello T, Amato A, Porter JM. Propionyl-L-carnitine dilates human subcutaneous arteries through an endothelium-dependent mechanism. *J Vasc Surg* 1999; 29(6): 1097-103.

## Effects of L-Carnitine on Inflammatory Parameters and Angiogenesis in the Rat Air Pouch Model of Inflammation

Tahereh Eteraf-Oskouei<sup>1</sup>, Hamed Ghasemoghli<sup>2</sup>, Moslem Najafi<sup>3</sup>

### Original Article

#### Abstract

**Background:** In this study, effects of L-carnitine on inflammatory parameters and angiogenesis were evaluated in the rat air pouch model of inflammation.

**Methods:** Male Wistar rats were anesthetized; 20 and 10 ml sterile air was injected subcutaneously on the back of rats at first and 3<sup>rd</sup> day. To induce inflammation, carrageenan 2% was injected intrapouch at 6<sup>th</sup> day. Saline as control and L-carnitine (250, 500, 1000 and 2000 µg/rat) were administrated intrapouch at the same time as the carrageenan injection, 24 and 48 hours after inflammation induction. After 72 hours, the pouches were opened and pouch fluids were collected to determine exudate volume, leukocyte counts, vascular endothelial growth factor (VEGF), and interleukin-1β (IL-1β) levels. The granulated tissue was dissected out and weighed. Angiogenesis in the granulation tissues was measured based on the hemoglobin concentration method.

**Findings:** All used doses of L-carnitine reduced the leukocyte accumulation in the pouch fluid ( $P < 0.001$ ); however, granulation tissue weight was decreased only by dose of 2000 µg ( $P < 0.001$ ). In addition, L-carnitine significantly reduced volume of exudate in all treatment groups. Moreover, the agent produced inhibitory effect on IL-1β level by doses of 250 and 500 µg. L-carnitine not only did not show an inhibitory effect on VEGF concentration, but also 1000 µg of L-carnitine increased VEGF level as compared to the control group ( $P < 0.010$ ).

**Conclusion:** Results of this study showed that the used doses of L-carnitine have anti-inflammatory effects without anti-angiogenesis activity in this model of inflammation. The anti-inflammatory effect of L-carnitine maybe related to its inhibitory effect on IL-1β.

**Keywords:** L-carnitine, Inflammation, Angiogenesis, Vascular endothelial growth factor

**Citation:** Eteraf-Oskouei T, Ghasemoghli H, Najafi M. **Effects of L-Carnitine on Inflammatory Parameters and Angiogenesis in the Rat Air Pouch Model of Inflammation.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(436): 807-813.

1- Associate Professor, Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

2- Pharm D, Student Research Committee, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

3- Professor, Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

**Corresponding Author:** Moslem Najafi, Email: najafim@tbzmed.ac.ir

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

1. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada
2. **Ali Akhavan** MD, Assistant Professor of Radiotherapy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
3. **Mohammadreza Akhlaghi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, 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. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
8. **Majid Berekatain** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
9. **Ken Bassett** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
10. **Ahmad Chitsaz** MD, Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
11. **Afsoon Emami** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
12. **Shahin Emami** Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, Paris, France
13. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
14. **Faramarz Esmailbeigi** MD, Professor of Endocrinology, School of Medicine, California, USA
15. **Ahmad Esmailzadeh** PhD, Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
16. **Ziba Farajzadegan** MD, Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
17. **Aziz Gahari** MD, Professor of Dermatology, Dermatology and Leshmaniosis Research Center, Canada
18. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
19. **Mostafa Hashemi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
20. **Saied Morteza Heidari** MD, Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
21. **Ali Hekmatnia** MD, Professor of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
22. **Fariba Iraji** MD, Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
23. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
24. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics & Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
25. **Majid Kheirollahi** PhD, Associate Professor of Genetics and Molecular Biology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
26. **Parvin Mahzooni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
27. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
28. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
29. **Mehdi Modares** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
30. **Etiye Moghisi** MD, Professor of Endocrinology, Endocrine and Metabolism Research Center, USA
31. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, Georgia, USA
32. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands
33. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
34. **Maryam Radahmadi** PhD, Assistant Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
35. **Hassan Razmju** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
36. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
37. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
38. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
39. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
40. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
41. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran
42. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran



## JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 35, No. 437, 1<sup>st</sup> Week September 2017

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Mansour Sholehvar MD**

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

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

Associate Editor: **Maryam Radahmadi PhD**

---

### Published by:

Isfahan University of Medical Sciences

Email: [publications@mui.ac.ir](mailto:publications@mui.ac.ir)

### Office:

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

Tel/fax: +98 31 37922291

Email: [jims@med.mui.ac.ir](mailto:jims@med.mui.ac.ir)

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

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

### Copy Edit, Layout Edit, Proof Reading, Design, Print and Online Support:

FaRa Publishing House (Farzanegan Radandish)

Email: [farapublications@gmail.com](mailto:farapublications@gmail.com)

<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382

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.