

مقاله های پژوهشی

- ۴۸۰ بررسی بیان ژن های CK19 و VEGF در خون محیطی بیماران مبتلا به کارسینومای سلول های سنگفرشی دهان (OSCC)
پریسا نبوی، عبدالرضا محمدنیا، مریم ناصرالاسلامی، نغمه بهرامی
- تأثیر تمرینات زودهنگام استقامتی بر بهبود ضایعات مغزی در ناحیه ی CA1 هیپوکامپ و بیان پروتئین A2A به دنبال سکته ی ایسکمیک مغزی در موش صحرایی
۴۸۵ مهدی صیدیوسفی، ضیاء فلاح محمدی، مهتاب معظمی، علی یعقوبی، زینب فغفوری
- بررسی اثر محیط فعال شده توسط پلازما بر زیست پذیری رده های سلولی سرطان سینه (MDA-MB-231) و دهانه ی رحم (Hela)
۴۹۳ محیا امین رعیای جزه، محمد رضا خانی، بابک شکری، حسن نیک نژاد
- مقایسه ی سرعت اثر داروهای هالوپریدول، تری فلوپرازین، پرومتازین و کلرپرومازین در ایجاد اثرات آرام بخشی در بیماران پر خاشگر
۵۰۰ سید غفور موسوی، دلارام اقتصادی، بهزاد مهکی
- خود کارآمدی جنسی و پیشگویی کننده های آن در زنان مبتلا به Multiple Sclerosis
۵۰۸ ویدا قاسمی، معصومه سیمبر، گیتی ازگلی، سید مسعود نبوی، حمید علوی مجد، مریم سادات میرشفاعی

Original Articles

- Expression of Cytokeratin 19 (CK19) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Genes in Peripheral Blood of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC) 484
Parisa Nabavi, Abdolreza Mohamadnia, Maryam Naseroleslami, Naghmeh Bahrami
- Impact of Early Endurance Training on Improvement of Brain Damage in CA1 Region of Hippocampus and Expression of A2A Protein Following Ischemic Stroke in Rats 492
Mehdi Seydyousefi, Ziya Fallahmohammadi, Mahtab Moazzami, Ali Yaghoubi, Zeinab Faghfoori
- The Effects of Plasma-Activated Medium on the Viability of Breast (MDA-MB-231) and Cervical (Hela) Cancer Cell Lines 499
Mahya Aminraya-Jezeh, Mohammad Reza Khani, Babak Shokri, Hassan Niknejad
- Comparing the Velocity of Haloperidol, Chlorpromazine, Trifluoperazine, and Promethazine in Sedating of Aggressive Patients 507
Sayed Ghafour Mousavi, Delaram Eghtesadi, Behzad Mahaki
- Sexual Self-Efficacy and its Predictor Factors in Women with Multiple Sclerosis 516
Vida Ghasemi, Masoumeh Simbar, Giti Ozgoli, Seyed Masood Nabavi, Hamid Alavi-Majd, Maryam Sadat Mirshafaei



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و هفتم، شماره (۵۲۶)، هفته دوم تیرماه ۱۳۹۸

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

سر دبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

مدیر مسؤول: دکتر سید مرتضی حیدری

سر دبیر: دکتر رضا خدیوی

ناشر:

انتشارات وسنا (فرزندگان راندیش)
Email: farapublications@gmail.com
http://farapub.com

تلفن: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۳۵

دورنگار: ۰۳۱-۳۲۲۲۴۳۸۲

تیراژ: ۵۰۰ نسخه

صاحب امتیاز:

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: ۰۳۱-۳۷۹۲۲۹۱ تلفن: ۰۳۱-۳۶۶۹۴۷۳۷

Email: jims@med.mui.ac.ir

http://jims.mui.ac.ir

وب سایت مجله:

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)

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



راهنمای نگارش و ارسال مقاله علمی - پژوهشی

مجله علمی - پژوهشی دانشکده پزشکی اصفهان، در Scopus نمایه شده و به صورت ماهنامه، تحت حمایت دانشگاه علوم پزشکی اصفهان منتشر می‌گردد. این مجله اقدام به انتشار مقالات علمی در زمینه پژوهش‌های علوم پزشکی (پایه و بالینی) و رشته‌های وابسته به آن می‌نماید. مقالاتی در این مجله پذیرفته می‌شوند 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 می‌نماید و بر روی وب سایت مجله به آدرس <http://jims.mui.ac.ir> قرار می‌دهد. مقالات ارسالی باید در فرمت پیشنهادی مجله ارسال گردند و به دست نوشته‌هایی 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 می‌نماید و چنانچه مقاله در بررسی اولیه مورد تأیید باشد، برای داوری ارسال می‌شود. زمان فرایند داوری (از دریافت تا پذیرش نهایی آن) ۳ ماه کاری (بجز روزهای پنج‌شنبه و تعطیلات رسمی) و در صورت تقاضا جهت بررسی سریع‌تر با شرایط ذکر شده در راهنمای نویسندگان ۳۰ روز کاری (بجز روزهای پنج‌شنبه و تعطیلات رسمی) می‌باشد. 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 نوشته‌ها 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>، می‌توانند وارد صفحه شخصی خود شده و تمامی بخش‌ها 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 می‌شود. 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.
- نویسنده‌ای که برای بار دوم اقدام به ارسال مقاله اصلاح شده خود می‌نماید، 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 به همراه کد ORCID، الزامی است.
- پس از ارسال مقاله، تغییر اسامی نویسندگان امکان پذیر نمی‌باشد.
- فایل‌هایی که نویسنده در مرحله اولیه ارسال می‌کنند شامل: (۱) فایل Word دست نوشته (۲) فایل Word صفحه عنوان (۳) فرم تعهدنامه، (۴) فرم مشخصات کامل نویسندگان (Cover letter) است که به ترتیب بایستی آپلود گردند.
- نویسندگان در قسمت ارسال فایل‌ها، با ارسال یک فایل تعهد نامه که به امضای همه نویسندگان رسیده است، حق انتشار مقاله را به مجله دانشکده پزشکی اصفهان واگذار می‌نمایند. 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 نمی‌باشد.
- 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 می‌باشد. 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 نمی‌باشد.

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 مآخذ ۳۰ عدد می‌باشد.
 - ب- مقالات کوتاه پژوهشی: مقالات علمی کوتاه پژوهشی با حداکثر ۱۰۰۰ کلمه؛ سقف مجموع جداول و تصاویر ۲، سقف منابع و مآخذ 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 مآخذ 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 مآخذ 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 مآخذ 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 نویسنده 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 نویسنده 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 منبع آن ذکر گردد اما اگر روشی نوین است، باید به صورتی توضیح داده شود که برای سایر محققان قابل درک و به طور عینی قابل انجام و تکرار باشد. در صورت استفاده از دستگاه و تجهیزات خاص باید نام، نام کارخانه سازنده و آدرس آن در پرانتز ذکر گردد. اگر از دارو در مطالعه استفاده شده است باید نام ژنریک، دوز و روش مصرف آن آورده شود. در مورد افراد و بیماران تحت مطالعه باید جنس و سن (همراه انحراف معیار) آورده شود. در مورد نرم‌افزارها و سیستم‌های کامپیوتری باید سال و ویرایش آن در پرانتز و پس از نام آن ذکر گردد.

در صورتی که مطالعه دارای پرسش‌نامه یا چک لیست است، ضمیمه کردن آن لازم است؛ شیوه تأمین روایی مشخص شود و توصیف دقیق فرآیند اجرایی برای روسازی 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 آرای، 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. 15th ed. New York, NY: Oxford Univ Press; 1987.

نمونه فارسی:

Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. Epidemiology and control of common disorders in Iran. 2nd 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: Tailor R, editor. Family medicine. 6th 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

- 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.

- ملاحظات اخلاقی: این ملاحظات باید در بخش روش ها اشاره گردند. اخذ رضایت نامه از کلیه افراد بالغ شرکت کننده در مطالعه ضروری است و در مورد کودکان و افراد تحت تکفل باید از ولی قانونی آنها اخذ شود. ذکر منبع تأیید کننده ی ملاحظات اخلاقی مطالعه لازم است. هنگام استفاده از حیوانات آزمایشگاهی ذکر رعایت و مقررات استاندارد مربوط لازم است.

- تداخل منافع (Conflict of Interest): نویسنده یا نویسندگان باید هر گونه ارتباط مالی مانند دریافت هزینه، حق الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه ها، سازمان ها، نهادها، شرکت ها و سایر منابع که انتشار یافته های مطالعه می تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

- ۴۸۰.....(OSCC) دهان سنگفرشی سلول‌های کارسینوما مبتلا به کارسینوما سلول‌های سنگفرشی دهان (OSCC)۴۸۰
پریسا نبوی، عبدالرضا محمدنیا، مریم ناصرالاسلامی، نغمه بهرامی
- تأثیر تمرینات زودهنگام استقامتی بر بهبود ضایعات مغزی در ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ و بیان پروتئین A2A به دنبال سکته‌ی
ایسکمیک مغزی در موش صحرائی.....۴۸۵
مهدی صیدیوسفی، ضیاء فلاح محمدی، مهتاب معظمی، علی یعقوبی، زینب فغفوری
- ۴۹۳.....(Hela) و دهانه‌ی رحم (MDA-MB-231) بررسی اثر محیط فعال شده توسط پلازما بر زیست‌پذیری رده‌های سلولی سرطان سینه (MDA-MB-231) و دهانه‌ی رحم (Hela)۴۹۳
محیا امین رعیای جزه، محمد رضا خانی، بابک شکری، حسن نیک‌نژاد
- ۵۰۰.....مقایسه‌ی سرعت اثر داروهای هالوپریدول، تری‌فلوپرازین، پرومتازین و کلرپرومازین در ایجاد اثرات آرام‌بخشی در بیماران پرخاشگر.....۵۰۰
سید غفور موسوی، دلارام اقتصادی، بهزاد مهکی
- ۵۰۸.....Multiple Sclerosis خودکارامدی جنسی و پیشگویی‌کننده‌های آن در زنان مبتلا به Multiple Sclerosis۵۰۸
ویدا قاسمی، معصومه سیمبر، گیتی ازگلی، سید مسعود نبوی، حمید علوی مجد، مریم سادات میرشفایی

بررسی بیان ژن‌های CK19 و VEGF در خون محیطی بیماران مبتلا به کارسینومای سلول‌های سنگفرشی دهان (OSCC)

پریسا نبوی^۱، عبدالرضا محمدنیا^۲، مریم ناصرالاسلامی^۳، نغمه بهرامی^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کارسینومای سلول‌های سنگفرشی دهان (Oral squamous cell carcinoma یا OSCC) جزء ۱۰ تومور بدخیم شایع در جهان است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی تغییرات بیان CK19 (Cytokeratin 19) و عامل رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor یا VEGF) به عنوان نشانگرهای تشخیصی بود.

روش‌ها: در این مطالعه، ۳۰ فرد بیمار به عنوان گروه مورد و ۳۰ فرد سالم به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. بیان ژن‌های CK19 و VEGF در سرم خون آن‌ها اندازه‌گیری شد. آزمون آماری t برای واکاوی داده‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

یافته‌ها: وجود نشانگر CK19 در افراد مبتلا به OSCC در ۱۷ نفر از ۳۰ نفر و نشانگر VEGF در ۲۳ نفر از ۳۰ نفر مثبت گزارش گردید.

نتیجه‌گیری: بیان دو ژن VEGF و CK19 در بیماران مبتلا به کارسینومای سلول‌های سنگفرشی دهان، نسبت به افراد سالم بیشتر است. بنابراین، بررسی سطح بیان این دو نشانگر زیستی در خون بیماران OSCC، می‌تواند به عنوان یک روش تشخیصی غربالگری بیماری در مراحل اولیه‌ی بیماری در نظر گرفته شود. در مجموع، می‌توان نتیجه این تحقیق را به عنوان یک تست تشخیصی غربالگری در مراحل اولیه‌ی بیماری دانست.

واژگان کلیدی: کارسینومای سلول‌های سنگفرشی سر و گردن، CK19، عامل رشد اندوتلیال عروقی

ارجاع: نبوی پریسا، محمدنیا عبدالرضا، ناصرالاسلامی مریم، بهرامی نغمه. بررسی بیان ژن‌های CK19 و VEGF در خون محیطی بیماران مبتلا به کارسینومای سلول‌های سنگفرشی دهان (OSCC). مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۶): ۴۸۴-۴۸۰

مقدمه

سرطان دهان که اغلب به عنوان کارسینومای سلول سنگفرشی دهان (Oral squamous cell carcinoma یا OSCC) معرفی می‌شود، شایع‌ترین نوع سرطان سلول سنگفرشی سر و گردن است (۱). به تازگی، میزان مرگ و میر به علت ابتلا به این سرطان در حال افزایش است (۲). عوامل افزایش دهنده‌ی این بیماری در سنین بالا، عوامل سرطان‌زایی نظیر سیگار، الکل و تنباکو با افزایش میزان آسیب به DNA و عواملی از این دست گزارش شده است (۳). کارسینومای سلول‌های پوششی، شایع‌ترین سرطان دهان با منشأ اپی‌تلیالی است که

در حفره‌ی دهان مشاهده می‌شود (۴).

یکی از روش‌های رایجی که برای تشخیص سرطان به کار می‌رود، روش‌های آزمایشگاهی است که با استفاده از نشانگرهای تومور صورت می‌گیرد (۵).

بررسی چندین نشانگر زیستی در کنار هم، می‌تواند نتایج دقیق‌تر و قابل اعتمادتری را جهت تشخیص سرطان‌ها در اختیار کادر درمانی قرار دهد (۶).

Cytokeratin 19 عضو خانواده‌ی بزرگ پروتئین‌های رشته‌ای بینابینی مشتمل بر بیش از ۲۰ نوع پلی‌پپتید است که به دو دسته‌ی

- ۱- گروه سلولی و مولکولی، دانشکده‌ی علوم و فن‌آوری‌های نوین، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران
 - ۲- استادیار، مرکز تحقیقات بیماری‌های مزمن تنفسی، پژوهشکده‌ی سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری و گروه بیوتکنولوژی و پزشکی مولکولی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
 - ۳- استادیار، گروه سلولی و مولکولی، دانشکده‌ی علوم و فن‌آوری‌های نوین، دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران، تهران، ایران
 - ۴- استادیار، مرکز تحقیقات جراحی‌های فک و صورت و گروه مهندسی بافت و سلولی کاربردی، دانشکده‌ی فن‌آوری‌های نوین پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
- نویسنده‌ی مسؤؤل: نغمه بهرامی

Email: n-bahrami@sina.tums.ac.ir

و cDNA در انتهای هر مرحله با استفاده از دستگاه Nanodrop بررسی و کنترل شد.

پرایمرهای اختصاصی هر نشانگر در جدول ۱ آمده است (۹).

انجام Real-time RT-PCR این مرحله با استفاده از شرکت سیناکولون تهیه شد و با دستگاه Rotor Gene-QIAGEN HotTaq EvaGreen qPCR Mix (Cat No.BT11101) که از شرکت سیناکولون تهیه شد و با دستگاه Rotor Gene-QIAGEN انجام گردید. اجزای واکنش Real-time RT-PCR به ترتیب شامل ۴ میکرولیتر Mastermix، پرایمر F و R هر کدام ۱ میکرولیتر، ۲ cdNA میکرولیتر و با آب مقطر به حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر رسانده شد.

شرایط دمایی و زمانی به ترتیب دناتوراسیون اولیه در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه، دناتوراسیون در دمای ۹۵ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۱۵ ثانیه، اتصال پرایمرها در دمای ۵۶ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۶۰ ثانیه و تکثیر در دمای ۷۲ درجه‌ی سانتی‌گراد به مدت ۲۵ ثانیه (برای ۴۰ چرخه) بود.

مقایسه‌ی میانگین‌ها بین دو گروه با استفاده از آزمون آماری t و مقایسه‌ی درصد مثبت شدن نشانگرها در دو گروه با کمک آزمون مقایسه‌ی نسبت‌ها توسط نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۰ (version 20, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد. اختلاف آماری در سطح $P < 0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

جمعیت مورد مطالعه شامل دو گروه بیماران مبتلا به OSCC (گروه مورد) و افراد سالم (گروه شاهد) بودند که با توجه به برآورد حجم نمونه‌ی تحقیق در هر گروه ۳۰ نفر قرار گرفتند. مقایسه‌ی این دو گروه با استفاده از آزمون t از نظر میانگین سنی تفاوت معنی‌داری بین گروه شاهد با میانگین $11/74 \pm 49/04$ و دامنه‌ی سنی ۷۰-۲۵ سال و گروه مورد با میانگین $10/44 \pm 45/65$ و دامنه‌ی سنی ۶۸-۲۴ سال نشان نداد ($P = 0/312$).

اسیدی (CK9-CK23) و دسته‌ی پایه (CK1-CK8) تقسیم بندی می‌شوند. نقش اصلی CK 19 در حفظ تمامیت سلول اپی‌تلیال است و در چرخه‌ی سلولی پاسخ به استرس و آپوپتوز نیز نقش دارد (۷). عامل رشد اندوتلیال عروقی (Vascular endothelial growth factor) یا VEGF یک گلیکوپروتئین همودایمیک است و به عنوان یک سیگنال چند عملکردی اصلی در فرایند التهاب و ترمیم زخم‌ها می‌باشد که به گیرنده‌ی VEGF در سطح سلول‌های اندوتلیال متصل می‌شود و یک القا کننده‌ی بالقوه‌ی آنژیوژنز می‌باشد (۸).

روش‌ها

۳۰ نفر از بیماران مراجعه کننده به انستیتوی سرطان دانشگاه علوم پزشکی تهران بر اساس تشخیص پزشک متخصص که مبتلا OSCC بودند، به عنوان گروه مورد و ۳۰ نفر از افراد سالم به عنوان گروه شاهد به طور داوطلبانه در این بررسی شرکت کردند. گروه‌های مورد و شاهد در این مطالعه در گروه‌های سنی و جنسی یکسانی در نظر گرفته شدند. از کلیه‌ی افراد مشارکت کننده در مطالعه‌ی حاضر، ۱۰ میلی‌لیتر خون محیطی گرفته شد و استخراج RNA با استفاده از ۱۰ میلی‌لیتر خون محیطی گرفته شد و استخراج RNA با استفاده از RNeasy Midi Kit (qiagen Cat no.75144) انجام و مطابق با شیوه‌نامه‌ی کیت Total mRNA آماده گردید. ابتدا، لکوسیت‌ها توسط محلولی که در کیت کپازن بود، تجزیه و سپس، با سرنگ ۵ میلی‌لیتری هموژنیزه شدند. در مرحله‌ی بعد، لیزات و رسوب احتمالی به دست آمده و اتانول، به RNeasyMidi column به منظور اتصال RNA به ستون انتقال یافت و در نهایت، شستشوی ستون انجام و RNA استخراج شد.

آن گاه، ساخت *complementary DNA* (cDNA) با استفاده از Viva 2-steps RT-PCR Kit (Cat no .RTPL12) انجام شد. این کیت، برای سنتز رشته‌ی cDNA به روش دو مرحله‌ای مناسب است. سنتز cDNA به واسطه‌ی Total RNA با استفاده از پرایمرهای Random hexamer یا Oligo dt انجام شد. کیفیت و کمیت RNA

جدول ۱. توالی و مشخصات پرایمرهای مورد استفاده

پارامترها	18s rRNA	CK19-mRNA	VEGF-mRNA
آغاز گر F	GTAACCCGTTGAACCCATT	TCCGAACCAAGTTTGAGAC	AAGGAGGAGGGCAGAATCAT
طول پرایمر	۲۰	۱۹	۲۰
آغاز گر R	CCATCCAATCGGTAGTAGCG	AATCCACCTCCACACTGA	ATCTGCATGGTGTGTTGGA
طول پرایمر	۲۰	۱۸	۲۰
طول قطعه‌ی تکثیری	۱۵۲	۲۲۲	۲۲۶
دمای مطلوب Annealing	۵۶ درجه‌ی سانتی‌گراد	۵۶ درجه‌ی سانتی‌گراد	۵۶ درجه‌ی سانتی‌گراد

VEGF: Vascular endothelial growth factor; mRNA: Messenger RNA

بحث

سرطان دهان یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در جهان و یکی از ده علت شایع مرگ و میر محسوب می‌گردد (۱۰).

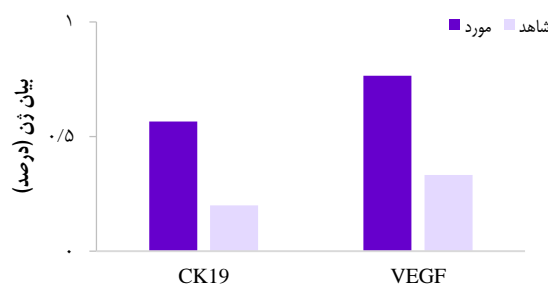
بیش از ۹۰ درصد سرطان‌های دهان از نوع کارسینومای سلول‌های سنگفرشی هستند و حدود ۹ درصد سرطان‌ها، شامل کارسینومای غدد بزاقی، سارکوما و لنفوما هستند (۱۱). بیشتر سرطان‌های دهان در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شوند. در واقع، این ضایعات زمانی که بر اثر پیشرفت زیاد، منجر به ظهور علائم بالینی شده باشد، کشف می‌شوند و این موضوع، سبب شده است که پیش‌آگهی سرطان دهان در بیشتر نقاط جهان خوب نباشد (۱۲). به تازگی، نقش نشانگرهای زیستی در تشخیص زودهنگام سرطان مورد توجه ویژه قرار گرفته است (۱۳). بررسی چندین نشانگر زیستی در کنار هم، می‌تواند نتایج دقیق‌تر و قابل اعتمادتری را جهت تشخیص سرطان‌ها در اختیار کادر درمانی قرار دهد (۱۴). پژوهش حاضر، به منظور بررسی تغییرات بیان CK19-mRNA و VEGF-mRNA در خون محیطی بیماران مبتلا به کارسینومای سلول‌های سنگفرشی دهان و مقایسه با افراد سالم انجام و طی آن مشاهده شد که میزان بیان این نشانگر زیستی در افراد مبتلا به سرطان، بیشتر از افراد سالم است.

CK19 عضو خانواده‌ی بزرگ پروتئین‌های رشته‌ای بینایی و از خانواده‌ی کراتین است (۷). VEGF نیز یک پروتئین سیگنال تولید شده توسط سلول می‌باشد که باعث تحریک عروق بافت و رگ می‌شود (۱۵). در مطالعه‌ی، ۵۰ نمونه‌ی مبتلا به سرطان سلول‌های سنگفرشی دهان و ۵۰ نمونه‌ی سالم مورد بررسی و مقایسه قرار گرفتند. در این مطالعه، سطح سرمی VEGF در بیماران، بیشتر از افراد سالم بود (۱۶). در این مطالعه نیز بررسی بیان نشانگرهای زیستی Carcinoembryonic antigen mRNA (CEA-mRNA) و CK19-mRNA انجام و مشاهده گردید که بیان این نشانگرهای زیستی، در سرطان سلول‌های سنگفرشی دهان افزایش می‌یابد.

مطالعه‌ی دیگری نشان داد که میزان بیان VEGF به روش Realtime PCR در بیماران بیشتر از افراد سالم است که با یافته‌های مطالعه‌ی حاضر مطابقت دارد (۱۵).

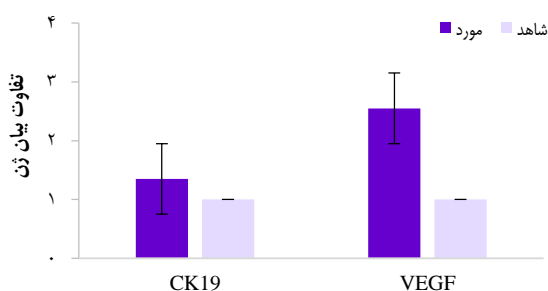
در پژوهش دیگری که توسط Guo و همکاران برای بررسی بیان CK19، CK20 و CEA-mRNA خون محیطی در بیماران مبتلا به سرطان ریه به روش nested RT-PCR انجام شد، مشاهده گردید که بیان CEA-mRNA ۴۸/۲ درصد، بیان CK20 ۴۱/۰ درصد و CK19 ۳۶/۱ درصد بود و ۷۳/۵ درصد نمونه‌ها، حداقل یک نشانگر مثبت داشته‌اند و این موضوع، به طور کامل با متاستاز ارتباط داشته است (۱۷). به طور کلی، نتایج حاصل از مطالعه‌ی حاضر در تطابق با مطالعات پیشین نشان داد که بیان دو ژن VEGF و CK19 در بیماران

نتایج Real-time RT-PCR برای نشانگر VEGF در ۲۳ نفر از گروه مورد مثبت شد؛ به این مفهوم که در ۲۳ نفر از گروه مورد، بر اساس روش Real-time RT-PCR، این نشانگر زیستی بیان شده است و در گروه شاهد نیز ۱۰ نفر از ۳۰ نفر مثبت بودند. مقایسه‌ی آماری میزان مثبت شدن این نشانگر بین گروه مورد و گروه شاهد که با استفاده از آزمون Two-sample binomial انجام شد، بیانگر تفاوت آماری معنی‌داری بین این دو گروه بود ($P = ۰/۰۲۲$). همچنین، نشانگر CK19 در ۱۷ نفر از گروه مورد و ۶ نفر از گروه شاهد مثبت بود. مقایسه‌ی آماری میزان مثبت شدن این نشانگر بین گروه مورد و گروه شاهد که با استفاده از آزمون Two-sample binomial انجام شد، بیانگر تفاوت آماری معنی‌داری بود ($P = ۰/۰۱۵$) (شکل ۱).



شکل ۱. ارزیابی بیان ژن‌های Vascular endothelial growth factor (VEGF) و Cytokeratin 19 (CK19) بین گروه‌های مورد و شاهد

تفاوت میزان بیان نشانگرها با روش $\Delta\Delta Ct$ در مورد VEGF-mRNA و CK19-mRNA بررسی گردید (شکل ۲).



شکل ۲. تفاوت بیان ژن‌های Vascular endothelial growth factor (VEGF) و Cytokeratin 19 (CK19) بین دو گروه مورد و شاهد

به این ترتیب، در مورد نشانگر VEGF، تعداد نسخه‌های اولیه‌ی این نشانگر در گروه مورد به طور متوسط ۲/۵۵ برابر گروه شاهد بود و در مورد CK19، تعداد نسخه‌های اولیه‌ی این نشانگر در گروه مورد به طور متوسط ۱/۳۵ برابر گروه شاهد بود.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله، از زحمات استادان محترم دانشگاه علوم پزشکی تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم زیستی قدردانی و تشکر به عمل می‌آید.

مبتلا به کارسینومای سلول‌های سنگفرشی دهان، نسبت به افراد سالم بیشتر است. بنابراین، بررسی سطح بیان این دو نشانگر در خون بیماران، می‌تواند به عنوان یک نشانگر زیستی بالقوه در تشخیص سرطان OSCC در نظر گرفته شود.

References

1. Wong YK, Tsai WC, Lin JC, Poon CK, Chao SY, Hsiao YL, et al. Socio-demographic factors in the prognosis of oral cancer patients. *Oral Oncol* 2006; 42(9): 893-906.
2. Pourhoseingholi MA, Faghihzadeh S, Hajizadeh E, Abadi A. Years of life lost due to colorectal cancer in Iran. *Gastroenterol Hepatol Bed Bench* 2010; 3(4): 187-9.
3. Wunsch-Filho V. The epidemiology of oral and pharynx cancer in Brazil. *Oral Oncol* 2002; 38(8): 737-46.
4. Warnakulasuriya S. Global epidemiology of oral and oropharyngeal cancer. *Oral Oncol* 2009; 45(4-5): 309-16.
5. Salehi Nodeh A, Ghafouri S, Razavi S, Mirshafie S. Assessment of TPS tumor marker with ELISA for early detection and monitoring of Breast Cancer. *Payavard Salamat* 2008; 2(1-2): 84-8. [In Persian].
6. Boonstra JJ, Kok TC, Wijnhoven BP, van Heijl M, van Berge Henegouwen MI, Ten Kate FJ, et al. Chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in patients with resectable oesophageal squamous cell carcinoma: long-term results of a randomized controlled trial. *BMC Cancer* 2011; 11: 181.
7. Xu F, Chen J, Shen HH, Wang XD, Shan J. The diagnostic significance of the detection of cytokeratin 19 mRNA by quantitative RT-PCR in benign and malignant pleural effusions. *J Zhejiang Univ Sci* 2004; 5(10): 1286-9.
8. Prapulla DV, Sujatha PB, Pradeep AR. Gingival crevicular fluid VEGF levels in periodontal health and disease. *J Periodontol* 2007; 78(9): 1783-7.
9. Kim HY, Park SY, Lee SW, Lee HR, Lee WS, Rhim BY, et al. Inhibition of HMGB1-induced angiogenesis by cilostazol via SIRT1 activation in synovial fibroblasts from rheumatoid arthritis. *PLoS One* 2014; 9(8): e104743.
10. Marocchio LS, Lima J, Sperandio FF, Correa L, de Sousa SO. Oral squamous cell carcinoma: An analysis of 1,564 cases showing advances in early detection. *J Oral Sci* 2010; 52(2): 267-73.
11. Maleki D, Ghojzadeh M, Mahmoudi SS, Mahmoudi SM, Pournaghi-Azar F, Torab A, et al. Epidemiology of oral cancer in Iran: A systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2015; 16(13): 5427-32.
12. Lippman SM, Sudbo J, Hong WK. Oral cancer prevention and the evolution of molecular-targeted drug development. *J Clin Oncol* 2005; 23(2): 346-56.
13. Umeda M, Shigeta T, Takahashi H, Minamikawa T, Komatsubara H, Oguni A, et al. Clinical evaluation of Lugol's iodine staining in the treatment of stage I-II squamous cell carcinoma of the tongue. *Int J Oral Maxillofac Surg* 2011; 40(6): 593-6.
14. De Roock W, Biesmans B, De Schutter J, Tejpar S. Clinical biomarkers in oncology: focus on colorectal cancer. *Mol Diagn Ther* 2009; 13(2): 103-14.
15. Kashani K, Bahrami N, Barikro N, Mohamadnia A. A pilot study of CK20 mRNA, VEGF mRNA, VEGF protein in the peripheral blood of patients with non-small cell lung cancer. *Minerva Pneumol* 2017; 56: 229-34.
16. Payehghadr S, Bahrami N, Naji T, Mohammadi F. Detection of miR-21, MUC1mRNA and VEGF protein biomarkers expression changes in oral squamous cell carcinomas (OSCC) in peripheral blood. *Asian Pacific Journal of Cancer Biology* 2018; 3(2): 59-64.
17. Guo Y, Wang J, Huang P. Clinical significance of CK20, CK19, CEA mRNAs in peripheral blood from lung cancer patients. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi* 2009; 12(9): 1013-7. [In Chinese].

Expression of Cytokeratin 19 (CK19) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Genes in Peripheral Blood of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC)

Parisa Nabavi¹, Abdolreza Mohamadnia², Maryam Naseroleslami³, Naghmeh Bahrami⁴

Original Article

Abstract

Background: Oral squamous cell carcinoma (OSCC) is one of the 10 most common malignant tumors. This study aimed to evaluate the relevance of vascular endothelial growth factor (VEGF) and cytokeratin 19 (CK19) genes as biomarkers for diagnosis of OSCC.

Methods: In this study, 30 patients and 30 healthy individuals were selected. CK19 and VEGF were measured in peripheral blood using real-time polymerase chain reaction (PCR) technique. T-test was performed to analyze the data.

Findings: In patients with OSCC, CK19 and VEGF markers were positive in 17 and 23 patients out of 30.

Conclusion: The expression of VEGF and CK19 is more among the patients with OSCC, compared to healthy people. In summary, the result of this study can be considered as a diagnostic screening test in the early stages of the disease.

Keywords: Head and neck squamous cell carcinoma, Cytokeratin 19, Vascular endothelial growth factor

Citation: Nabavi P, Mohamadnia A, Naseroleslami M, Bahrami N. **Expression of Cytokeratin 19 (CK19) and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) Genes in Peripheral Blood of Patients with Oral Squamous Cell Carcinoma (OSCC).** J Isfahan Med Sch 2019; 37(526): 480-4.

1- Department of Cellular and Molecular Biology, School of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Chronic Respiratory Diseases Research Center, National Research Institute of Tuberculosis and Lung Diseases (NRITLD) AND Department of Biotechnology, School of Advanced Technologies in Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Department of Cellular and Molecular Biology, School of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

4- Assistant Professor, Craniomaxillofacial Research Center AND Department of Tissue Engineering and Applied Cell Sciences, School of Advanced Technologies in Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Naghmeh Bahrami, Email: n-bahrami@sina.tums.ac.ir

تأثیر تمرینات زود هنگام استقامتی بر بهبود ضایعات مغزی در ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ و بیان پروتئین A2A به دنبال سکنه‌ی ایسکمیک مغزی در موش صحرایی

مهدی صیدیوسفی^۱، ضیاء فلاح محمدی^۲، مهتاب معظمی^۳، علی یعقوبی^۴، زینب فغفوری^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: ایسکمی/ریپرفیوژن مغزی، باعث ایجاد آسیب‌های ساختاری و عملکردی در هیپوکامپ می‌شود. فعالیت فیزیکی، یک روش ضروری و کارآمد در توان‌بخشی زود هنگام پس از سکنه‌ی مغزی است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی تأثیر ۸ هفته تمرین استقامتی زود هنگام بر روی ترمیم، بر بهبود نورون‌های ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ و بیان پروتئین A2A به دنبال ایسکمی/ریپرفیوژن مغزی در موش صحرایی نر بود.

روش‌ها: ۲۱ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar به طور تصادفی به سه گروه (Sham، ایسکمی و کنترل و نیز ایسکمی و تمرین) تقسیم شدند. موش‌های گروه ایسکمی و تمرین، ۲۴ ساعت پس از القای ایسکمی به مدت ۸ هفته، ۵ روز در هفته روی نوار گردان دویدند. ایسکمی با انسداد هر دو شریان کاروتید مشترک به مدت ۴۵ دقیقه ایجاد شد. از آزمون Ladder برای بررسی وضعیت عملکردی و از رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ئوزین (H&E) جهت بررسی میزان مرگ نورونی استفاده گردید. همچنین، جهت بررسی بیان پروتئینی، از روش Immunohistochemistry استفاده شد.

یافته‌ها: ایسکمی مغزی، با افزایش مرگ سلول‌های عصبی ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ و کاهش عملکرد شناختی و یادگیری حرکتی در حیوانات همراه بود. تمرین زود هنگام به طور معنی‌داری باعث کاهش مرگ سلولی و کاهش اختلال شناختی و یادگیری حرکتی شد. همچنین، بیان پروتئین A2A در گروه ایسکمی و تمرین نسبت به گروه ایسکمی + کنترل، تفاوت معنی‌داری نداشت.

نتیجه‌گیری: تمرین زود هنگام روی نوار گردان، به عنوان یک محرک توان‌بخشی، موجب اثرات محافظتی در برابر مرگ سلولی و بهبود عملکرد حرکتی خواهد شد.

واژگان کلیدی: تمرین استقامتی، ایسکمی، ریپرفیوژن

ارجاع: صیدیوسفی مهدی، فلاح محمدی ضیاء، معظمی مهتاب، یعقوبی علی، فغفوری زینب. تأثیر تمرینات زود هنگام استقامتی بر بهبود ضایعات مغزی در ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ و بیان پروتئین A2A به دنبال سکنه‌ی ایسکمیک مغزی در موش صحرایی. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛

۳۷ (۵۲۶): ۴۸۵-۴۹۲

مشخص شده است که مدیریت زود هنگام بیماران پس از سکنه‌ی ایسکمیک مغزی، مرگ و میر ناشی از بیماری را کاهش می‌دهد و بازبازی عملکردی را بهبود می‌بخشد (۳). پژوهشگران بسیاری، شروع زود هنگام تمرینات ورزشی در ۲۴ ساعت اولیه پس از سکنه‌ی مغزی، جهت بهبود ناتوانی‌های جسمانی و کاهش ضایعات مغزی را توصیه کرده‌اند (۶-۴). همچنین، شروع تمرینات زود هنگام ورزشی در ۲۴ ساعت اولیه، به طور

مقدمه

ایسکمیک مغزی، یکی از جدی‌ترین اختلالات عصبی و شایع‌ترین علت معلولیت دایمی در سراسر جهان است (۱). در ساعات ابتدایی، ایسکمیک اغلب با ایجاد خسارات ماندگار در مغز، باعث کاهش درازمدت در عملکرد شناختی و یادگیری حرکتی خواهد شد و در نهایت، می‌تواند به طور قابل توجهی به کاهش کیفیت زندگی بیماران بینجامد (۲).

- ۱- گروه تربیت بدنی و علوم ورزشی، دانشکده‌ی علوم انسانی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران
- ۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه مازندران، ساری، ایران
- ۳- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی علوم ورزشی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
- ۴- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد بجنورد، دانشگاه آزاد اسلامی، بجنورد، ایران
- ۵- دکتری تغذیه، مرکز تحقیقات سلامت غذایی (نمک)، دانشگاه علوم پزشکی سمنان، سمنان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: ضیاء فلاح محمدی

Email: zia-falm@umz.ac.ir

۲- گروه ایسکمی و کنترل ($n = 7$) که حیوانات تحت جراحی و القای ایسکمی مغزی قرار گرفتند و به صورت کنترل شده نگهداری شدند.
۳- گروه ایسکمی و ورزش ($n = 7$) که پس القای ایسکمی مغزی، حیوانات به انجام تمرینات استقامتی بر روی نوار گردان پرداختند. این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاقی دانشگاه علوم پزشکی سمنان (با کد IR.SEMNAN.REC.1397.057) تأیید و تمام مراحل آن مطابق بیانیه‌ی Helsinki انجام شد. همچنین، معیارهای ورود به این مطالعه شامل وزن بین ۲۵۰-۳۰۰ گرم، جنس نر و نژاد Wistar بودند. معیارهای خروج از مطالعه، شامل عدم توانایی در انجام تمرین، آسیب دیدگی حین انجام تمرین و مرگ حین جراحی و یا انجام تمرین بود.

القای ایسکمی مغزی: موش‌ها با استفاده از کتامین زایلازین با دز ۴۰ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن (۳۰ میلی‌گرم کتامین و ۱۰ میلی‌گرم زایلازین) از طریق تزریق داخل صفاقی بیهوش شدند (۱۸). هر دو شریان کاروتید مشترک از صفحه‌ی کاروتید خود آزاد و سپس، عصب واگ به دقت از شریان کاروتید جدا گردید. سپس، شریان‌ها به مدت ۴۵ دقیقه با استفاده از گیره‌های جراحی مسدود شدند. حیوانات پس از عمل جراحی با دسترسی آزاد به آب و غذا به مدت ۴ روز (۹۶ ساعت) جداگانه نگهداری شدند (۱۹).

شیوه‌نامه‌ی تمرینات: ۲۴ ساعت پس از ایسکمی، برنامه‌ی تمرین بر روی نوار گردان ویژه‌ی حیوانات به مدت ۸ هفته آغاز شد. ابتدا جهت آشناسازی، موش‌ها به مدت ۱۵-۱۰ دقیقه با سرعت ۱۵ متر/دقیقه و شیب صفر درجه، به مدت دو روز به فعالیت پرداختند. تمرین اصلی، با سرعت ۱۸ متر/دقیقه به مدت ۲۰ دقیقه و شیب صفر درجه به مدت ۵ روز در هفته‌ی اول، آغاز و سپس، مدت و شدت تمرین و شیب تدریجاً به طور فزاینده افزایش یافت؛ به طوری که حیوانات در هفته‌ی هشتم به مدت ۵۰ دقیقه با سرعت ۳۰ متر/دقیقه با شیب ۱۰ درجه به تمرین پرداختند (۲۰). همچنین، جهت کنترل استرس ناشی از تردمیل، شوک الکتریکی به طور کامل از شیوه‌نامه‌ی تمرینات حذف شد.

آزمون عملکردی: جهت بررسی عملکرد شناختی و یادگیری حرکتی، از آزمون استاندارد راه رفتن ماهرانه روی نردبان افقی یا آزمون Ladder استفاده شد. در ساعت صفر (پیش از القای ایسکمی)، ساعت ۲۴ و هفته‌ی هشتم (۲۴ ساعت و ۸ هفته) پس از القای ایسکمی آزمون انجام شد و عملکرد حیوانات با استفاده از دوربین فیلمبرداری (Canon, Japan) با کیفیت بالا ثبت و نقص‌های رفتاری و عملکردی ارزیابی شد. در پایان، تعداد خطاهای هر حیوان با مقیاس استاندارد این آزمون مورد بررسی و تحلیل قرار گرفت (۲۱).

آماده‌سازی بافت: ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرین، موش‌ها بیهوش شدند. پرفیوژن Transecardiac با ۰/۹ درصد سالین، ۴ درصد پارافرمالدهید در ۰/۱ مولار بافر فسفات ($pH = 7/4$) به

قابل توجهی حجم انفارکتوس مغزی را کاهش می‌دهد (۷)، هماهنگی حرکتی و نقص عصبی را بهبود می‌بخشد (۸) و مانع پیشرفت پاتولوژیک این بیماری می‌شود (۶). با این وجود، در خصوص شروع زودهنگام تمرینات ورزشی، نتایج متناقض است. مشاهده شده است که تمرینات ورزشی در ۲۴ ساعت اولیه پس از سکته‌ی ایسکمی، آسیب بافت کورتکس را تشدید می‌کند (۹). همچنین، با افزایش سیتوکاین‌های التهابی و استرس اکسیداتیو، ضایعات مغزی افزایش می‌یابد (۱۰). فعال‌سازی نیتریک اکسید سنتاز و هایپرگلیکولیز در مراحل اولیه پس از ایسکمی نیز باعث افزایش آپوپتوز سلولی می‌شود (۱۱).

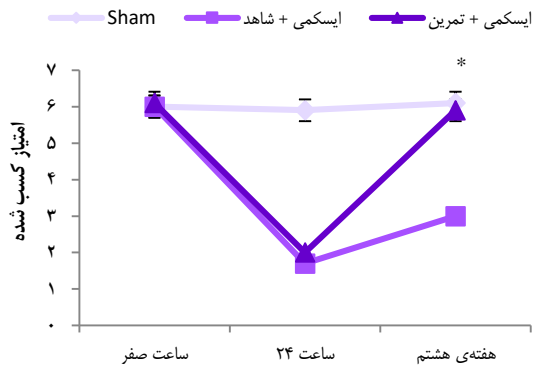
با توجه به این که هنوز نتایج کافی برای اثبات مفید بودن انجام زود هنگام تمرینات ورزشی در ۲۴ ساعت اولیه پس از سکته‌ی ایسکمی مغزی وجود ندارد (۱۲)، شناخت مکانیسم‌های مولکولی دخیل در توان بخشی و بهبود سکته‌ی مغزی ضروری است. ثابت شده است در دقایق اولیه پس از آسیب ایسکمی، سطح Adenosine triphosphate (ATP) خارج سلولی به دلیل مهار جریان خون مغزی در طی ایسکمی و کمبود مواد مغذی در مغز، کاهش می‌یابد (۱۳). که بلافاصله در سطح گیرنده‌های A2A آدنوزین (A2A adenosine receptor یا A2A) تنظیم افزایشی اتفاق می‌افتد و طیف وسیعی از فرایندهای فیزیولوژیکی تنظیم می‌شوند (۱۴).

همچنین مشخص شده است که در ساعات اولیه پس از ایسکمی مغزی، فعال شدن A2A اثرات حفاظتی عصبی اعمال می‌کند (۱۶-۱۵). به همین دلیل، تنظیم افزایشی در A2A‌ها از طریق انجام تمرینات زودهنگام استقامتی در ۲۴ ساعت اول پس از آسیب ایسکمی، ممکن است عامل کلیدی و یک هدف جدید در مدیریت اولیه‌ی این بیماری باشد (۱۷). سکته‌ی ایسکمی مغزی یک رویداد ناگهانی است و درمان‌های پیش‌گیرانه همیشه امکان‌پذیر نیست. از این رو، مدیریت زودهنگام این بیماری، یک نیاز حیاتی است. سؤال مطالعه‌ی حاضر این بود که «آیا تمرینات زودهنگام استقامتی روی نوار گردان می‌تواند در کاهش حجم ضایعه در نورون‌های CA1 هیپوکامپ و بهبود عملکرد شناختی و یادگیری حرکتی و بیان A2A پس از سکته‌ی ایسکمی مغزی مؤثر باشد؟».

روش‌ها

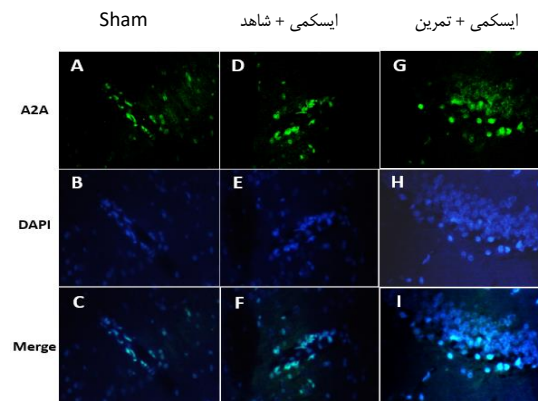
حیوانات: ۲۱ سر موش صحرایی نر بالغ نژاد Wistar خریداری و با دسترسی آزاد به غذا و آب در محیط کنترل شده (با رطوبت ۲۲-۲۴ درصدی سانتی‌گراد و چرخه‌ی روشنایی/تاریکی ۱۲:۱۲ ساعت) نگهداری شدند. موش‌های صحرایی به صورت تصادفی ساده به سه گروه تقسیم شدند: ۱- گروه Sham ($n = 7$) که جهت کنترل اثرات مربوط به بیهوشی و القای ایسکمی، تمام مراحل جراحی و مراقبت‌های بعد از آن بدون القای ایسکمی انجام شد.

در پایان هفته‌ی هشتم، تعداد خطاها در گروه ایسکمی و تمرین، نسبت به گروه ایسکمی و کنترل، کاهش معنی‌داری دیده نشد ($P < 0/050$) (شکل ۲).



شکل ۲. میانگین امتیاز کسب شده در گروه‌های مختلف
* تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه ایسکمی ($P < 0/050$).

نتایج آزمون Ladder نشان داد که قبل از القای ایسکمی، اختلاف معنی‌داری بین ۳ گروه در میانگین خطاهای ایجاد شده وجود نداشت ($P = 0/710$). ۲۴ ساعت پس از سکت، تعداد خطاها به طور قابل توجهی در ۲ گروه ایسکمیک افزایش یافت ($P < 0/001$). نتایج نشان داد بیان پروتئین A2A یک الگوی افزایشی دارد (شکل ۳).



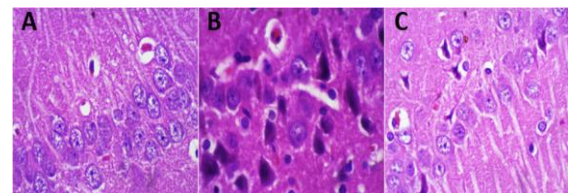
شکل ۳. ارزیابی و شمارش سلول‌ها در گروه Sham، گروه ایسکمی و کنترل و گروه ایسکمی و تمرین. در تمامی گروه‌ها، تصاویر ردیف اول (A-G) مربوط به اتصال آنتی‌بادی اولیه به پروتئین A2A و تصاویر ردیف دوم (B-H) مربوط به رنگ‌آمیزی تمامی هسته‌های سلولی با استفاده از 4',6-diamidino-2-phenylindole (DAPI) می‌باشد. تصاویر ردیف سوم (C-I) مربوط به ادغام تصاویر ردیف اول و دوم با هم می‌باشند؛ توسط میکروسکوپ فلورسانس با بزرگ‌نمایی $\times 400$ ، واکنش‌پذیری و بیان سلول‌ها ارزیابی و شمارش شدند.

عنوان تثبیت کننده قرار گرفت. سپس، مغز حیوانات برداشته شد و به مدت ۳ روز در یک تثبیت‌کننده‌ی مشابه قرار گرفت. از مغز، بلوک‌های پارافینه تهیه شد. سپس، با توجه به اطللس Paxinus، بخش‌های کرونالی پارافینه در ضخامت ۷ میکرومتر برای روش‌های مختلف رنگ‌آمیزی، بین ۴/۲-۳/۳ میلی‌متر پشت برگما برش داده شد.

رنگ آمیزی هماتوکسیلین-انوزین (H&E): توسط دستگاه میکروتوم، از بلوک‌های پارافینه مقاطع کرونال به ضخامت ۶ میکرومتری آماده و با استفاده از هماتوکسیلین-انوزین رنگ‌آمیزی شدند و به منظور بررسی تغییرات Histomorphologic، توسط میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی $\times 400$ بررسی شدند. سلول‌های عصبی با غشای هسته و هستک مشخص به عنوان سلول زنده و سلول‌های عصبی با تراکم رنگی بالا، به عنوان سلول‌های مرده در نظر گرفته شدند.

یافته‌ها

سلول‌های عصبی زنده با غشای هسته و هستک مشخص در گروه Sham قابل مشاهده بودند. در حالی که سلول‌های مرده‌ی گروه ایسکمی و کنترل به صورت پر رنگ با تراکم رنگی بالا مشاهده شد (شکل ۱). سلول‌های مرده در گروه Sham در حدود ۶ درصد از جمعیت سلولی را شامل می‌شدند. همچنین، در گروه ایسکمی و کنترل، جمعیت سلولی به طور معنی‌داری کاهش یافت ($P < 0/001$)؛ به طوری که سلول‌های مرده در حدود ۹۰ درصد از جمعیت سلولی را شامل می‌شدند. شروع زودهنگام تمرینات استقامتی، جمعیت سلول‌های مرده را به طور معنی‌داری تا حدود ۴۵ درصد نسبت به گروه ایسکمی و کنترل کاهش داد ($P = 0/020$).



شکل ۱. رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و انوزین نوروئین ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ در گروه‌های Sham (A)، ایسکمی و کنترل (B) و ایسکمی و تمرین (C). سلول‌های طبیعی با هسته‌ی روشن، هستک واضح و سیتوپلاسم صورتی و سلول‌های مرده با هسته و هستک نامشخص و سیتوپلاسم به صورت تیره رنگ قابل مشاهده است (بزرگ‌نمایی $\times 400$).

مقاومت در برابر ضایعات مغزی و کاهش مرگ سلولی و نیز بهبود نتایج آزمون‌های عملکردی شود (۲۶-۲۷).

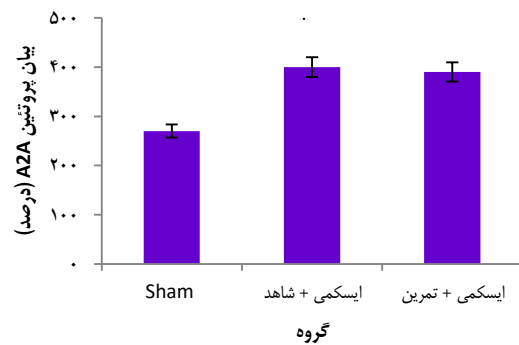
در مطالعه‌ی حاضر، جهت ارزیابی میزان ضایعه‌ی مغزی پس از سکنه‌ی ایسکمیک مغزی، از آزمون Ladder (۲۱) استفاده شد که نتایج حاصل نشان داد در روز صفر، تفاوت معنی‌داری بین گروه‌ها وجود نداشت، اما پس از گذشت ۲۴ ساعت از القای سکنه، اختلاف معنی‌دار بود؛ به طوری که کاهش معنی‌داری در عملکرد شناختی و یادگیری حرکتی در حیوانات در گروه‌های ایسکمیک نسبت به گروه Sham ایجاد شد. Stout و همکاران، عملکرد حرکتی و مهارت قدم زدن را قبل و پس از القای سکنه‌ی ایسکمیک در موش‌های صحرایی با استفاده از آزمون Ladder ثبت کردند. در مطالعه‌ی آنان، در گروه ایسکمیک نسبت به گروه Sham، کاهش معنی‌داری در میزان عملکرد حرکتی - شناختی موش‌ها ایجاد شد (۲۸). در مطالعه‌ی حاضر، همچنین بهبود معنی‌داری در میزان عملکرد حرکتی حیوانات در گروه ایسکمیک و تمرین نسبت به گروه ایسکمیک و کنترل مشاهده شد.

انحطاط در نورون‌های هرمی هیپوکامپ پس از ایسکمیک مغزی، منجر به نقص در عملکرد و یادگیری در این ناحیه می‌شود (۲۹). در این باره، مکانیسم‌های متعددی جهت بازیابی عصبی از طریق تمرینات زودهنگام مطرح است. عامل نروتروفیک مشتق از مغز (Brain-derived neurotrophic factor یا BDNF) عامل مهم تغذیه‌ای مغز است که به صورت برجسته‌ای در هیپوکامپ بیان می‌شود (۳۰). فعالیت‌های ورزشی از طریق بیان BDNF، باعث افزایش تکثیر، مهاجرت و تمایز سلول‌های عصبی می‌شود که این امر برای تسهیل بازسازی نورون‌ها، انتقال سیناپسی و در نهایت، بهبود عملکرد حسی - حرکتی و شناختی پس از آسیب ایسکمیک/هیپوکسی در ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ ضروری است (۳۱).

یک مکانیسم دیگر، افزایش بیان VEGF است. افزایش سطوح VEGF سبب بقا، تکثیر، مهاجرت و نفوذپذیری سلول‌های اندوتلیال و در نهایت، موجب افزایش رگ‌زایی یا آنژیوژنز می‌شود (۳۲) که برای بهبود در مبادله‌ی اکسیژن و گلوکز در بافت دچار ایسکمیک و بازیابی عملکردی و شناختی بسیار اهمیت دارد (۳۳). در این رابطه نیز Chen و همکاران نشان دادند که انجام تمرینات زودهنگام استقامتی در ۲۴ ساعت اولیه پس از آسیب ایسکمیک مغزی از طریق مسیرهای VEGF و BDNF، افزایش آنژیوژنز، نوروژنز و در نهایت، اختلالات حرکتی و شناختی را پس از سکنه‌ی مغزی بهبود می‌بخشد (۳۴).

از سوی دیگر، فعال شدن A2Aها که به طور گسترده در هیپوکامپ و در پایانه‌های عصبی قرار دارند (۳۵)، با تسهیل در فعالیت VEGF، BDNF و به کارگیری گیرنده‌ی تیروزین کیناز B-Tropomyosin receptor kinase یا TrkB (۳۶-۳۸) و نیز با

همچنین، بر اساس شکل ۴، مشخص شد که القای سکنه‌ی ایسکمیک، موجب افزایش معنی‌دار در بیان A2A نسبت به گروه Sham شد ($P < 0/050$)، اما بین گروه ایسکمیک و تمرین و گروه ایسکمیک و کنترل، در بیان A2A تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($P > 0/050$).



شکل ۴. درصد بیان پروتئین A2A حاصل از بررسی‌های Immunohistochemistry در گروه‌های مختلف * تفاوت معنی‌دار در مقایسه با گروه Sham ($P < 0/050$).

بحث

در این مطالعه، تأثیر مدیریت زودهنگام سکنه‌ی ایسکمیک مغزی با استفاده از تمرینات استقامتی بر روی نوار گردان بر میزان عملکرد شناختی، یادگیری حرکتی و بیان پروتئین A2A در نورون‌های ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ به دنبال ایسکمیک گذرای مغزی در موش‌های صحرایی نر بررسی شد. نورون‌های ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ، حساس‌ترین ناحیه به آسیب ایسکمیک/هیپوکسی هستند؛ به گونه‌ای که ۵ دقیقه انسداد کاروتید مشترک، باعث ایجاد ایسکمیک کامل در ناحیه‌ی CA1 هیپوکامپ می‌شود (۱۳) و به دنبال آن، آبخاری از وقایع اولیه‌ی مولکولی شروع می‌شوند که باعث تشدید آسیب ناشی از ایسکمیک/ریپرفیوژن می‌شود (۲۳).

یکی از مسیرهای اولیه در مرگ و بقای نورونی به دنبال آسیب ایسکمیک، فعال‌سازی گلوتامات و سمیت تحریکی آن در سیستم عصبی است. گلوتامات، یک ناقل عصبی تحریکی مهم در سیستم عصبی مرکزی است که نقش مهمی در تغییرات طولانی مدت بر رشد و بقای نورون‌ها دارد (۲۴).

تحریک زیاد گلوتامات و گیرنده‌های آن، موجب اختلال تعادل یونی درون سلولی به ویژه کلسیم سیتوزولی و سمیت نورون‌های قشری مغز خواهد شد (۲۵) که در نهایت، به مرگ نورونی منجر می‌شود (۲۳). تمرینات زودهنگام استقامتی، می‌تواند از طریق کاهش گلوتامات و افزایش بیان انتقال دهنده‌های گلوتامات، منجر به ایجاد

فعالیت نیکوتین آمید آدنین دیونوکلئوتید فسفات اکسیداز، باعث افزایش آپوپتوز سلولی شد (۱۱). همچنین، به نظر می‌رسد شروع زودهنگام تمرینات پس از ایسکمی، با افزایش عوامل التهابی و استرس اکسیداتیو، موجب تشدید ضایعات مغزی می‌گردد (۹-۱۰).

از طرف دیگر، به دلیل وجود استرس در تمرینات ورزشی روی نوار گردان (۶) و تأثیر منفی استرس بر ساختار پلاستیسیته‌ی هیپوکامپ، تمرینات استقامتی بر روی نوار گردان آثار زیان‌باری روی سلول‌های عصبی در معرض حادثه‌ی ایسکمیک می‌گذارد (۷). بنابراین، در مطالعه‌ی حاضر، سعی شد از وارد کردن استرس به موش‌ها اجتناب شود. از این رو، شوک الکتریکی موجود در نوار گردان به طور کامل حذف شد.

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که آغاز زودهنگام تمرینات ورزشی در ساعات اولیه پس از ایسکمیک مغزی، تأثیر مثبتی بر توان‌بخشی اولیه و مدیریت زودهنگام این بیماری دارد. زمانی که تمرینات استقامتی به عنوان یک محرک توان‌بخشی ۲۴ ساعت پس از آسیب ایسکمیک آغاز شود، به احتمال زیاد با تنظیم مکانیسم‌های حفاظتی عصبی و غیر عصبی باعث کاهش ضایعه‌ی وارده در سلول‌های عصبی هیپوکامپ و نیز بهبود عملکرد شناختی و یادگیری حرکتی می‌شود که می‌تواند به عنوان یک روش درمانی نوین مؤثر و بدون عارضه در کاهش ضایعات مغزی ناشی از ایسکمیک مورد توجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاران در مرکز تحقیقاتی علوم ورزشی شهید میرغنی و سایر همکارانی که در انجام تحقیق حاضر مشارکت داشتند، سپاسگزاری می‌گردد.

افزایش انتشار نوروترانسمیترها، باعث بهبود حافظه (۳۱)، یادگیری (۳۹) و تسهیل در عملکرد حسی- حرکتی خواهد شد (۴۰). هر چند مطالعه‌ی در زمینه‌ی اثر ورزش بر A2Aها در بافت مغز یافت نشد، اما نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد شروع زودهنگام تمرینات استقامتی، تأثیر معنی‌داری بر پروتئین A2A نداشته است که پیشنهاد می‌گردد مطالعات بیشتری در این زمینه صورت گیرد.

یکی از چالش‌های مورد توجه در طراحی شیوه‌نامه‌های پیشنهادی توان‌بخشی ورزشی، زمان ورزش پس از ایسکمیک است. ۲۴ ساعت پس از ایسکمیک مغزی، زمانی حیاتی و ایمن برای انجام فعالیت‌های توان‌بخشی برای بیماران است (۴). در این باره، Zhang و همکاران، مشخص کردند شروع زودهنگام تمرینات ورزشی ۲۴ ساعت بعد از ایسکمیک مغزی، از طریق کاهش در ادم مغزی، حفاظت عصبی قابل توجهی را در برابر عوارض ناشی از سکته‌ی ایسکمیک مغزی ایجاد می‌کند (۴۱) ادم مغزی، ممکن است با افزایش فشار داخل جمجمه و فشار بر عروق مغزی، باعث کاهش خون‌رسانی به بافت مغز و در نهایت، موجب توسعه‌ی ضایعات مغزی شود (۴۳-۴۲). Tian و همکاران نیز دریافتند تمرینات زودهنگام در ۲۴ ساعت اولیه، با بهبود جریان خون مغزی از طریق افزایش تنش برشی لامینار وابسته به اندوتلیوم، باعث کاهش آپوپتوز سلول‌های اندوتلیال مغزی در موش صحرایی می‌شود (۴۴).

Zhang و همکاران نیز در مطالعه‌ی دیگری دریافتند که انجام تمرینات ورزشی زودهنگام استقامتی، ۲۴ ساعت پس از سکته‌ی ایسکمیک با افزایش سنتز میتوکندری‌های آسیب دیده‌ی ناشی ایسکمیک که آبشار مضر از گونه‌های فعال اکسیژن واکنشی را آغاز می‌کنند، می‌تواند بهترین درمان پس از سکته‌ی مغزی باشد (۴۵)، اما با این وجود، در مطالعه‌ی Shen و همکاران، شروع زودهنگام تمرینات استقامتی روی نوار گردان ۲۴ ساعت پس از ایسکمیک، با افزایش

References

1. Knecht S, Hesse S, Oster P. Rehabilitation after stroke. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(36): 600-6.
2. Antonow-Schlorke I, Ehrhardt J, Knieling M. Modification of the ladder rung walking task-new options for analysis of skilled movements. *Stroke Res Treat* 2013; 2013: 418627.
3. Stroke Unit Trialists' Collaboration. Organised inpatient (stroke unit) care for stroke. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (9): CD000197.
4. Bernhardt J, Dewey H, Thrift A, Collier J, Donnan G. A very early rehabilitation trial for stroke (AVERT): Phase II safety and feasibility. *Stroke* 2008; 39(2): 390-6.
5. Risedal A, Zeng J, Johansson BB. Early training may exacerbate brain damage after focal brain ischemia in the rat. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19(9): 997-1003.
6. Zhang P, Zhang Q, Pu H, Wu Y, Bai Y, Vosler PS, et al. Very early-initiated physical rehabilitation protects against ischemic brain injury. *Front Biosci (Elite Ed)* 2012; 4: 2476-89.
7. Yang YR, Wang RY, Wang PS. Early and late treadmill training after focal brain ischemia in rats. *Neurosci Lett* 2003; 339(2): 91-4.
8. Matsuda F, Sakakima H, Yoshida Y. The effects of early exercise on brain damage and recovery after focal cerebral infarction in rats. *Acta Physiol (Oxf)* 2011; 201(2): 275-87.
9. Xing Y, Yang SD, Dong F, Wang MM, Feng YS, Zhang F. The beneficial role of early exercise training following stroke and possible mechanisms. *Life Sci* 2018; 198: 32-7.

10. Li F, Geng X, Khan H, Pendy JT, Jr., Peng C, Li X, et al. Exacerbation of brain injury by post-stroke exercise is contingent upon exercise initiation timing. *Front Cell Neurosci* 2017; 11: 311.
11. Shen J, Huber M, Zhao EY, Peng C, Li F, Li X, et al. Early rehabilitation aggravates brain damage after stroke via enhanced activation of nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase (NOX). *Brain Res* 2016; 1648(Pt A): 266-76.
12. Diserens K, Michel P, Bogousslavsky J. Early mobilisation after stroke: Review of the literature. *Cerebrovasc Dis* 2006; 22(2-3): 183-90.
13. Williams-Karnesky RL, Stenzel-Poore MP. Adenosine and stroke: Maximizing the therapeutic potential of adenosine as a prophylactic and acute neuroprotectant. *Curr Neuropharmacol* 2009; 7(3): 217-27.
14. Desai A, Victor-Vega C, Gadangi S, Montesinos MC, Chu CC, Cronstein BN. Adenosine A2A receptor stimulation increases angiogenesis by down-regulating production of the antiangiogenic matrix protein thrombospondin 1. *Mol Pharmacol* 2005; 67(5): 1406-13.
15. Gracia E, Farre D, Cortes A, Ferrer-Costa C, Orozco M, Mallol J, et al. The catalytic site structural gate of adenosine deaminase allosterically modulates ligand binding to adenosine receptors. *FASEB J* 2013; 27(3): 1048-61.
16. Mazzon E, Esposito E, Impellizzeri D, Di PR, Melani A, Bramanti P, et al. CGS 21680, an agonist of the adenosine (A2A) receptor, reduces progression of murine type II collagen-induced arthritis. *J Rheumatol* 2011; 38(10): 2119-29.
17. Borea PA, Gessi S, Merighi S, Vincenzi F, Varani K. Pharmacology of adenosine receptors: The state of the art. *Physiol Rev* 2018; 98(3): 1591-625.
18. Sharifi ZN, Abolhassani F, Hassanzadeh G, Zarrindast MR, Movassaghi S. Neuroprotective treatment with FK506 reduces hippocampal damage and prevents learning and memory deficits after transient global ischemia in rat. *Arch Neurol* 2014; 1(1): 35-40.
19. Erfani S, Khaksari M, Oryan S, Shamsaei N, Aboutaleb N, Nikbakht F. Namp1/PBEF/visfatin exerts neuroprotective effects against ischemia/reperfusion injury via modulation of Bax/Bcl-2 ratio and prevention of caspase-3 activation. *J Mol Neurosci* 2015; 56(1): 237-43.
20. Bedford TG, Tipton CM, Wilson NC, Opliger RA, Gisolfi CV. Maximum oxygen consumption of rats and its changes with various experimental procedures. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 1979; 47(6): 1278-83.
21. Wallace DG, Winter SS, Metz GA. Serial pattern learning during skilled walking. *J Integr Neurosci* 2012; 11(1): 17-32.
22. Hofman FM, Taylor CR. Immunohistochemistry. *Curr Protoc Immunol* 2013; 103(1): 21.
23. Bonde C, Noraberg J, Noer H, Zimmer J. Ionotropic glutamate receptors and glutamate transporters are involved in necrotic neuronal cell death induced by oxygen-glucose deprivation of hippocampal slice cultures. *Neuroscience* 2005; 136(3): 779-94.
24. Sattler R, Tymianski M. Molecular mechanisms of glutamate receptor-mediated excitotoxic neuronal cell death. *Mol Neurobiol* 2001; 24(1-3): 107-29.
25. Endres M, Dirnagl U, Moskowitz MA. The ischemic cascade and mediators of ischemic injury. *Handb Clin Neurol* 2009; 92: 31-41.
26. Kima GY, Kimb EJ. The effect of physical training on glutamate transporter expression in an experimental ischemic stroke rat model. *Phys Ther Rehabil Sci* 2013; 2(2): 87-91.
27. Sosa PM, Schimidt HL, Altermann C, Vieira AS, Cibin FW, Carpes FP, et al. Physical exercise prevents motor disorders and striatal oxidative imbalance after cerebral ischemia-reperfusion. *Braz J Med Biol Res* 2015; 48(9): 798-804.
28. Stout JM, Knapp AN, Banz WJ, Wallace DG, Cheatwood JL. Subcutaneous daidzein administration enhances recovery of skilled ladder rung walking performance following stroke in rats. *Behav Brain Res* 2013; 256: 428-31.
29. Morris RG, Garrud P, Rawlins JN, O'Keefe J. Place navigation impaired in rats with hippocampal lesions. *Nature* 1982; 297(5868): 681-3.
30. Liu YF, Chen HI, Wu CL, Kuo YM, Yu L, Huang AM, et al. Differential effects of treadmill running and wheel running on spatial or aversive learning and memory: Roles of amygdalar brain-derived neurotrophic factor and synaptotagmin I. *J Physiol* 2009; 587(Pt 13): 3221-31.
31. Teixeira AL, Barbosa IG, Diniz BS, Kummer A. Circulating levels of brain-derived neurotrophic factor: Correlation with mood, cognition and motor function. *Biomark Med* 2010; 4(6): 871-87.
32. Suzuki J. Muscle microvascular adaptation and angiogenic gene induction in response to exercise training are attenuated in middle-aged rats. *Comparative Exercise Physiology*; 2015; 11(1): 23-33.
33. Hayashi T, Noshita N, Sugawara T, Chan PH. Temporal profile of angiogenesis and expression of related genes in the brain after ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2003; 23(2): 166-80.
34. Chen Z, Hu Q, Xie Q, Wu S, Pang Q, Liu M, et al. Effects of treadmill exercise on motor and cognitive function recovery of MCAO mice through the caveolin-1/vegf signaling pathway in ischemic penumbra. *Neurochem Res* 2019; 44(4): 930-46.
35. Baxter RL, Vega-Riveroll LJ, Deuchars J, Parson SH. A2A adenosine receptors are located on presynaptic motor nerve terminals in the mouse. *Synapse* 2005; 57(4): 229-34.
36. Mojsilovic-Petrovic J, Jeong GB, Crocker A, Arneja A, David S, Russell DS, et al. Protecting motor neurons from toxic insult by antagonism of adenosine A2a and Trk receptors. *J Neurosci* 2006; 26(36): 9250-63.
37. Fontinha BM, Diogenes MJ, Ribeiro JA, Sebastiao AM. Enhancement of long-term potentiation by brain-derived neurotrophic factor requires adenosine A2A receptor activation by endogenous adenosine. *Neuropharmacology* 2008; 54(6): 924-33.
38. Ramanathan M, Pinhal-Enfield G, Hao I, Leibovich SJ. Synergistic up-regulation of vascular endothelial growth factor (VEGF) expression in macrophages by

- adenosine A2A receptor agonists and endotoxin involves transcriptional regulation via the hypoxia response element in the VEGF promoter. *Mol Biol Cell* 2007; 18(1): 14-23.
39. Fontinha BM, Delgado-Garcia JM, Madronal N, Ribeiro JA, Sebastiao AM, Gruart A. Adenosine A(2A) receptor modulation of hippocampal CA3-CA1 synapse plasticity during associative learning in behaving mice. *Neuropsychopharmacology* 2009; 34(7): 1865-74.
40. Correia-de-Sa P, Sebastiao AM, Ribeiro JA. Inhibitory and excitatory effects of adenosine receptor agonists on evoked transmitter release from phrenic nerve ending of the rat. *Br J Pharmacol* 1991; 103(2): 1614-20.
41. Zhang P, Yu H, Zhou N, Zhang J, Wu Y, Zhang Y, et al. Early exercise improves cerebral blood flow through increased angiogenesis in experimental stroke rat model. *J Neuroeng Rehabil* 2013; 10: 43.
42. Sharma HS, Westman J, Nyberg F. Pathophysiology of brain edema and cell changes following hyperthermic brain injury. *Prog Brain Res* 1998; 115: 351-412.
43. Marmarou A. The pathophysiology of brain edema and elevated intracranial pressure. *Cleve Clin J Med* 2004; 71(Suppl 1): S6-S8.
44. Tian S, Zhang Y, Tian S, Yang X, Yu K, Zhang Y, et al. Early exercise training improves ischemic outcome in rats by cerebral hemodynamics. *Brain Res* 2013; 1533: 114-21.
45. Zhang P, Xianglei J, Hongbo Y, Zhang J, Xu C. Neuroprotection of Early locomotor exercise poststroke: evidence from animal studies. *Can J Neurol Sci* 2015; 42(4): 213-20.
46. Sun J, Tong RK-Y, Ke I, Zhang J, Hu X, Zheng X. Treadmill exercise facilitates functional recovery and neuroprotection in subacute stroke rat. *Int J Biosci Biochem Bioinforma* 2013; 3(2): 170-3.
47. McEwen BS. Stress and hippocampal plasticity. *Annu Rev Neurosci* 1999; 22: 105-22.

Impact of Early Endurance Training on Improvement of Brain Damage in CA1 Region of Hippocampus and Expression of A2A Protein Following Ischemic Stroke in Rats

Mehdi Seydyousefi¹, Ziya Fallahmohammadi², Mahtab Moazzami³,
Ali Yaghoubi⁴, Zeinab Faghfoori⁵

Original Article

Abstract

Background: Brain ischemia/reperfusion causes structural and functional damage in the hippocampus. Physical activity is an essential method for early rehabilitation after a stroke. The aim of this study was to determine the effect of 8 weeks of early endurance training on treadmill on improvement of the neurons of CA1 region of hippocampus and expression of A2A protein following cerebral ischemia/reperfusion in male rats.

Methods: 21 male Wistar rats were randomly divided into three groups of sham, ischemia + control, and ischemia + exercise. 24 hours after induction of ischemia, the rats in exercise group ran 5 days a week, for 8 weeks. Ischemia was induced by blocking both common carotid arteries for 45 minutes. Ladder test, hematoxylin and eosinophil (H&E) staining, and immunohistochemical method were used to evaluate functional status, neuronal death, and protein expression, respectively.

Findings: The brain ischemia was associated with an increase in neuronal death in the CA1 region of hippocampus, and reduced cognitive function and motor learning. Early training significantly decreased cell death, as well as impaired cognitive function and motor learning. Moreover, in ischemia + exercise group, expression of A2A did not change significantly compared to the ischemia + control group.

Conclusion: This study showed that early training on treadmill, as a rehabilitation stimulant, would have protective effects against cell death, and can improve motor function.

Keywords: Endurance training, Ischemia, Reperfusion

Citation: Seydyousefi M, Fallahmohammadi Z, Moazzami M, Yaghoubi A, Faghfoori Z. **Impact of Early Endurance Training on Improvement of Brain Damage in CA1 Region of Hippocampus and Expression of A2A Protein Following Ischemic Stroke in Rats.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(526): 485-92.

1- Department of Physical Education and Sport Sciences, School of Humanities, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran

2- Associate Professor, Department of Exercise Physiology, School of Sport Sciences, University of Mazandaran, Sari, Iran

3- Associate Professor, Department of Exercise Physiology, School of Sport Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

4- Assistant Professor, Department of Physical Education and Sport Sciences, School of Humanities, Bojnourd Branch, Islamic Azad University, Bojnourd, Iran

5- PhD of Nutrition, Food Safety Research Center (Salt), Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

Corresponding Author: Ziya Fallahmohammadi, Email: zia-falm@umz.ac.ir

بررسی اثر محیط فعال شده توسط پلاسما بر زیست‌پذیری رده‌های سلولی سرطان سینه (MDA-MB-231) و دهانه‌ی رحم (Hela)

محیا امین رعیای جزه^۱، محمد رضا خانی^۲، بابک شکری^۳، حسن نیک‌نژاد^۴

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: پلاسما به دو روش مستقیم و غیر مستقیم برای درمان سلول‌های سرطانی به کار می‌رود. درمان مستقیم سلول‌ها با بافت‌ها از طریق تابش مستقیم پلاسما صورت می‌گیرد، اما روش غیر مستقیم درمان توسط محیط فعال شده با تابش پلاسما برای از بین بردن سلول‌های سرطانی اسفاده می‌شود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، ابتدا شاخص‌های پلاسما مانند گونه‌های فعال و دما ارزیابی گردید و سپس اثرات محیط فعال شده توسط پلاسما با زمان‌های پردازش مختلف و ترکیب‌های گازی هلیوم و هلیوم + ۵/۰ درصد اکسیژن بر روی دو رده‌ی سلولی MDA-MB-231 و Hela به ترتیب مربوط به سرطان سینه و دهانه‌ی رحم مورد بررسی قرار گرفت. به منظور بررسی اثر انتخابی پلاسما، این روش بر روی سلول‌های نرمال فیبروبلاست نیز آزمایش شد. آنالیزهای به کار رفته شامل طیف‌سنجی گسیل نوری (Optical emission spectrometry یا OES) و تست MTT بود.

یافته‌ها: فاصله‌ی ۱ سانتی‌متری نمونه و نازل جت پلاسما و ولتاژ کاری ۵ کیلوولت جت پلاسما، حالت بهینه برای انجام آزمایش‌ها بود. همچنین، افزایش زمان پردازش محیط و زمان بین درمان و آنالیز، موجب کاهش زیست‌پذیری سلول‌های سرطانی شد. محیط فعال شده توسط پلاسما، زیست‌پذیری سلول‌های سرطانی را نسبت به سلول‌های نرمال، به میزان بیشتری کاهش داد.

نتیجه‌گیری: محیط فعال شده توسط پلاسما، از روش‌های جدید و چالش‌برانگیزی است که اثرات سمی انتخابی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی دارد. استفاده از این محیط، روش‌های استفاده از پلاسما سرد اتمسفری را برای درمان سرطان، به عنوان ابزاری جهت شیمی درمانی گسترش داده است.

واژگان کلیدی: گونه‌های فعال، رده‌ی سلولی، زیست‌پذیری، طیف‌سنجی

ارجاع: امین رعیای جزه محیا، خانی محمد رضا، شکری بابک، نیک‌نژاد حسن. بررسی اثر محیط فعال شده توسط پلاسما بر زیست‌پذیری رده‌های سلولی سرطان سینه (MDA-MB-231) و دهانه‌ی رحم (Hela). مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۶): ۴۹۳-۴۹۹

مقدمه

سرطان یکی از مهم‌ترین بیماری‌های تهدیدکننده‌ی زندگی انسان و دومین عامل مرگ و میر در جهان می‌باشد (۱). تخمین زده می‌شود که بروز سرطان در سال ۱۳۹۹ در ایران به حدود ۸۶ هزار مورد در کل جمعیت و میزان مرگ و میر ناشی از آن به حدود ۶۳ هزار مورد خواهد رسید (۲-۳).

در حال حاضر با توجه به درمان‌های معمول و عوارض جانبی آن‌ها، نیاز به روش جدیدی برای درمان سرطان به منظور بهبود بقا و

کاهش عوارض جانبی احساس می‌شود و تلاش‌هایی در این زمینه در حال انجام است (۴-۵).

پلاسما سرد یکی از روش‌های جدید برای درمان سرطان می‌باشد و از اجزای متعددی مانند الکترون‌ها، یون‌ها، رادیکال‌های آزاد، فوتون‌ها، گونه‌های فعال اکسیژنی (Reactive oxygen species) یا ROS) و گونه‌های فعال نیتروژنی (Reactive nitrogen species) یا RNS) تشکیل شده است (۶). درک انحلال گونه‌های پلاسما در محلول‌های آبی هنوز واضح نیست، اما دو روند مشاهده شده است.

۱- پژوهشکده‌ی لیزر و پلاسما، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۲- استادیار، پژوهشکده‌ی لیزر و پلاسما، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۳- استاد، پژوهشکده‌ی لیزر و پلاسما، دانشگاه شهید بهشتی، تهران، ایران

۴- دانشیار، گروه فارماکولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: بابک شکری

طیف‌سنجی و اندازه‌گیری دما: یک تکنیک مناسب برای اندازه‌گیری و بررسی خواص مختلف جت پلاسما در یک روش غیر مخرب، استفاده از آنالیز طیف‌سنجی گسیل نوری (Optical emission spectrometry یا OES) است. سیستم OES دارای محدوده‌ی فرکانسی ۲۰۰ تا ۱۱۰۰ نانومتر و توان تفکیک ۰/۶-۰/۷ نانومتر (AvaSpec-3648-USB2, Avantes, هلند) می‌باشد. در تحقیق حاضر، میزان هلیوم-اکسیژن مورد بررسی قرار گرفت. همچنین، گونه‌های فعال پلاسمای هلیوم در فواصل و ولتاژهای مختلف با استفاده از OES بررسی گردید. دمای محیط کشت نیز در پلیت ۹۶ خانه‌ای پس از ۵ دقیقه تابش پلاسمای هلیوم و هلیوم + ۰/۵ درصد اکسیژن به وسیله‌ی دوربین حرارتی (مدل FLIR E4، شرکت FLIR، آمریکا) اندازه‌گیری شد.

کشت سلول و تست 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-

MTT diphenyl tetrazolium bromide: سلول‌های سرطانی Hela، MDA-MB-231 و سلول‌های نرمال فیبروبلاست از بانک سلولی انسیتوپاستور ایران خریداری شد و در محیط‌های کشت RPMI Roswell Park Memorial Institute (RPMI) حاوی ۱۰ درصد Fetal bovine serum (FBS) و ۱ درصد آنتی‌بیوتیک‌های Streptomycin و Penicillin در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد و ۵ درصد دی‌اکسید کربن انکوبه شدند و $10^4 \times 1$ سلول به هر خانه‌ی پلیت ۹۶ خانه‌ای (۲۲-۲۰) جهت تیمار انتقال داده شد.

در روش محیط فعال شده توسط پلاسما، ۲ میلی‌لیتر از محیط کشت به ۶ چاهک از پلیت ۱۲ خانه‌ای منتقل شد. چاهک‌ها به مدت ۵-۱ دقیقه مورد تابش پلاسمای سرد در فاصله‌ی ۱ سانتی‌متری از نازل قرار گرفتند. سپس محیط روی سلول‌ها خارج گردید و ۲۰۰ میکرولیتر از محیط پردازش شده به وسیله‌ی پلاسمای سرد، جایگزین محیط قبلی شد. همچنین، در هر گروه آزمایشی یک گروه شاهد که در آن محیط کشت جایگزین شده هیچ تابش پلاسمایی دریافت نکرده بود، هم قرار داده شد. هر گروه به منظور تحلیل آماری دقیق‌تر شامل ۳ تکرار بود. در زمان‌های صفر، ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از جایگزینی محیط‌های کشت روی سلول‌ها با محیط کشت فعال شده توسط پلاسما، تست MTT انجام گرفت (۲۴-۲۳).

داده‌های به دست آمده به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش گردید. هر آزمون بر روی ۵ نمونه‌ی مستقل و هر بار با ۳ مرتبه تکرار انجام شد. داده‌ها با استفاده از آزمون‌های ANOVA و Tukey در نرم‌افزار GraphPad Prism نسخه‌ی ۸ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

اول این که اغلب اجزای محیط به ویژه اسیدهای آمینه‌ی محلول در محیط (۷) و موجود در پروتئین‌ها (۸) پس از پردازش با پلاسما تغییر می‌یابند. دوم این که چندین ROS مانند H_2O_2 (۹) و RNS (۱۰، ۸) به طور گسترده در محیط فعال شده توسط پلاسما شناسایی شده‌اند.

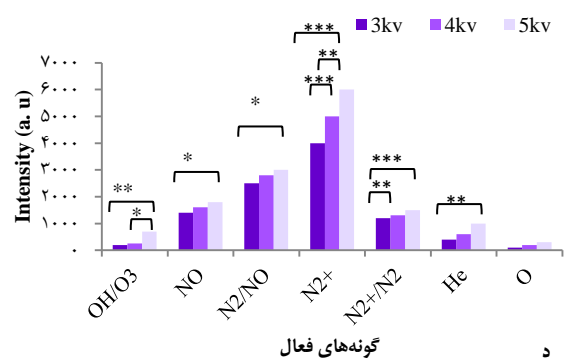
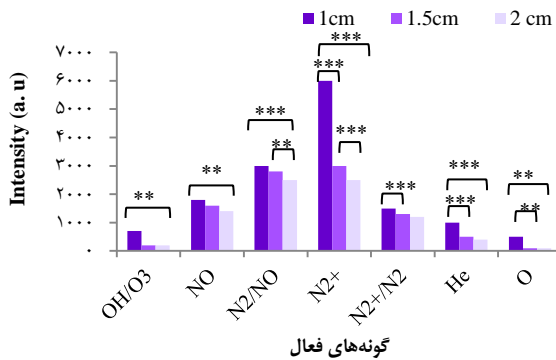
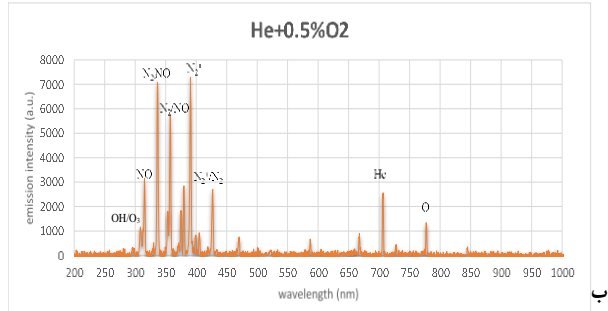
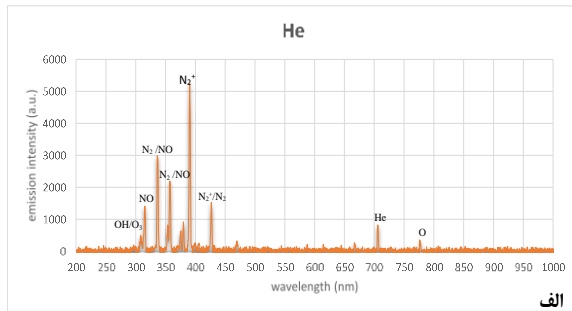
در پژوهش حاضر، گونه‌های فعال تولید شده توسط پلاسما و اثرات محیط فعال شده توسط پلاسما در زمان‌های مختلف و ترکیب گازی هلیوم و هلیوم + ۰/۵ درصد اکسیژن بر روی دو رده‌ی سلولی Hela مربوط به سرطان دهانه‌ی رحم و MDA-MB-231 مربوط به سرطان سینه بررسی گردید. همچنین، اثر پلاسما بر روی رده‌ی سلولی نرمال فیبروبلاست مورد بررسی قرار گرفت.

روش‌ها

پلاسما جت: دستگاه‌های پلاسمای سرد اتمسفری شامل پلاسما جت (۱۱) و تخلیه‌ی سد دی‌الکترونیک با الکتروود شناور (Floating Electrode-Dielectric Barrier Discharge یا FE-DBD) (۱۲) می‌باشد که به طور گسترده در پلاسمای پزشکی استفاده می‌شوند (۱۴-۱۳). FE-DBD تمایل به تولید پلاسمای کوتاه و پهن دارد. علاوه بر این، وظیفه‌ی نمونه‌ها در دو نوع دستگاه متفاوت است. در پلاسما جت نمونه تنها توسط پلاسما جت تحت پردازش قرار می‌گیرد (۱۶-۱۵)، اما در دستگاه FE-DBD، نمونه قسمتی از فرایند تخلیه می‌باشد (۱۹-۱۷). اگر نمونه در پلاسمای سرد اتمسفری در FE-DBD به اندازه‌ی کافی به الکتروود دوم نزدیک نباشد، شکل نمی‌گیرد. بر اساس این خواص و ویژگی‌ها، پلاسما جت برای پردازش یک منطقه‌ی کوچک در نمونه مناسب است. در مقابل، ممکن است FE-DBD برای درمان شدید یک منطقه‌ی بزرگ مناسب باشد.

در مطالعه‌ی تجربی حاضر با توجه به مطالب بیان شده و سطح کم نمونه، از پلاسما جت طراحی و ساخته شده در پژوهشکده‌ی لیزر و پلاسمای دانشگاه شهید بهشتی استفاده شد. این دستگاه شامل لوله و حلقه‌ی مسی به عنوان الکتروود بود که به منبع تغذیه‌ی ولتاژ بالا متصل شده بود. فرکانس ۲۵ کیلوهرتز به عنوان فرکانس بهینه و کاری در نظر گرفته شد.

هلیوم خالص و هلیوم-اکسیژن نیز به عنوان گاز کاری انتخاب گردید. یک بار از گاز هلیوم با فلوی ۴ لیتر بر دقیقه استاندارد (Standard liter per minute یا SLM) و بار دیگر از ترکیب گازی هلیوم و ۰/۵ درصد اکسیژن که معادل ۲۰ سانتی‌متر مکعب بر دقیقه استاندارد (standard cubic centimeter per minute یا SCCM) می‌باشد، استفاده شد.



شکل ۱. طیف ثبت شده از پلاسمای هلیوم (الف)، طیف ثبت شده از پلاسمای هلیوم و ۰/۵ درصد اکسیژن (ب)، تأثیر فاصله از رآکتور بر تولید گونه‌های فعال (ج) و تأثیر ولتاژ بر تولید گونه‌های فعال (د)
 $P < 0.001^{***}, P < 0.01^{**}, P < 0.05^{*}$

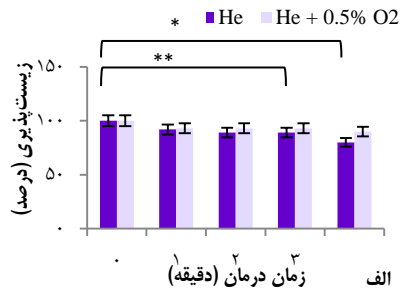
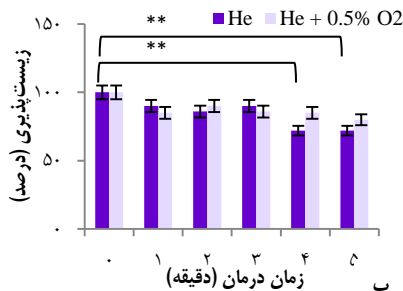
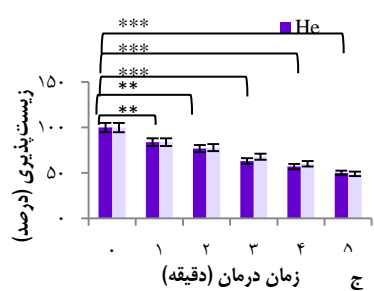
پس از ۵ دقیقه تابش پلاسمای هلیوم و هلیوم + ۰/۵ درصد اکسیژن، با استفاده از دوربین مادون قرمز اندازه‌گیری شد. دمای محیط کشت قبل از تابش پلازما 0.12 ± 20.66 درجه‌ی سانتی‌گراد بود و پس از ۵ دقیقه تابش پلاسمای هلیوم به 0.11 ± 21.30 درجه‌ی سانتی‌گراد رسید و پس از ۵ دقیقه تابش پلاسمای هلیوم + ۰/۵ درصد اکسیژن به 0.08 ± 21.80 درجه‌ی سانتی‌گراد افزایش یافت.

تأثیر روش محیط فعال شده توسط پلازما بر روی سلول‌های MDA-MB-231 یافته‌ها نشان داد که جایگزینی محیط فعال شده توسط پلازما با محیط قبلی، باعث کاهش زیست‌پذیری سلول‌ها شد که بیشترین کاهش پس از ۴۸ ساعت از زمان پردازش سلول‌ها توسط محیط فعال شده با ۵ دقیقه تابش پلازما، حدود ۵۰ درصد بود (شکل ۲).

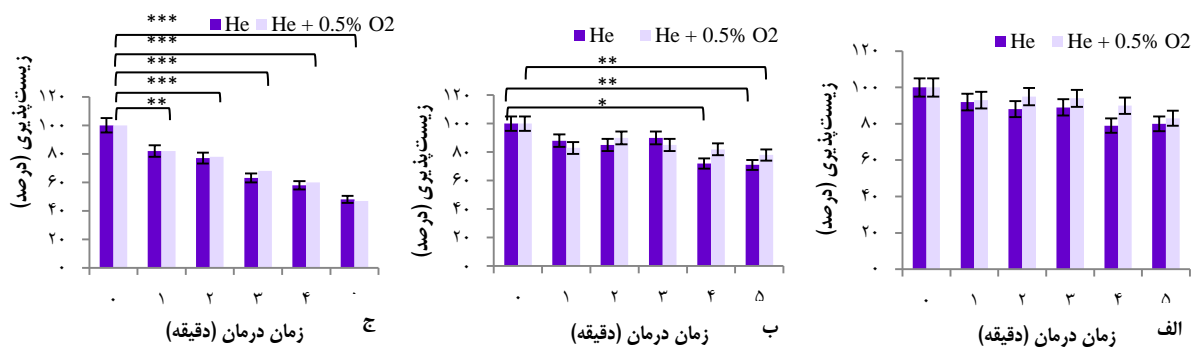
یافته‌ها

نتایج طیف‌سنجی: طیف پلازما جت هلیوم در فلوئید SLM ۴ و در فاصله‌ی ۱ سانتی‌متری مورد بررسی قرار گرفت (شکل ۱، الف). طیف پلاسمای هلیوم و ۰/۵ درصد اکسیژن نیز با فلوئید SLM ۴ هلیوم و ۲۰SCCM اکسیژن و در همان فاصله ثبت شد (شکل ۱، ب). همچنین، وجود ROS و RNS با استفاده از طیف‌سنجی مورد تأیید قرار گرفت. سپس تأثیر عوامل مختلف از جمله فاصله از رآکتور و ولتاژ کاری بر روی مقدار گونه‌های فعال تولیدی بررسی گردید (شکل ۱، ج و د).

تأثیر دما: به دلیل اهمیت اثر حرارتی تابش مستقیم پلازما بر روی سلول‌ها، دمای محیط کشت در چاهک پلیت ۱۲ خانه‌ای قبل و



شکل ۲. زیست‌پذیری سلول‌های MDA-MB-231 صفر ساعت پس از درمان (الف)، ۲۴ ساعت پس از درمان (ب) و ۴۸ ساعت پس از درمان (ج)
 $P < 0.001^{***}, P < 0.01^{**}, P < 0.05^{*}$



شکل ۳. زیست‌پذیری سلول‌های *Hela* صفر ساعت پس از درمان (الف)، ۲۴ ساعت پس از درمان (ب) و ۴۸ ساعت پس از درمان (ج)

$P < 0.001^{***}$, $P < 0.01^{**}$, $P < 0.05^{*}$

نتایج پژوهش Utsumi و همکاران نشان داد که محیط فعال شده توسط پلاسما سرد اتمسفری، اثر ضد توموری در سلول‌های مقاوم به شیمی درمانی سرطان تخمدان در محیط‌های برون‌تن و درون‌تن دارد (۲۵). Judee و همکاران در مطالعه‌ی خود، اثر پلاسما سرد اتمسفری غیر مستقیم را بر روی تومور چند سلولی کروی HCT116 مربوط به سرطان روده‌ی بزرگ بررسی کردند. آن‌ها تومور چند سلولی را به محیط فعال شده توسط پلاسما برای زمان‌های مختلف تا ۴۸ ساعت انتقال دادند و مهار رشد تومور و آسیب DNA را مشاهده نمودند. همچنین، به این نتیجه رسیدند که H_2O_2 نقش مهمی در آسیب DNA ایفا می‌کند (۲۶).

در تحقیق حاضر پس از بررسی نتایج OES، پتانسیل ضد سرطانی محیط فعال شده توسط پلاسما بر روی دو رده‌ی سلولی MDA-MB-231 و *Hela* بررسی شد و نتایج مشخص کرد (شکل ۱، ج) که افزایش فاصله از رآکتور به دلیل این که فرایند باز ترکیب بر فرایندهای یونش و برانگیختگی غلبه دارد، باعث کاهش گونه‌های فعال می‌شود (۲۷) و افزایش ولتاژ نیز متناظر با افزایش تولید گونه‌های فعال است؛ چرا که هرچه ولتاژ بالاتر باشد، انرژی ذرات و نرخ یونش بیشتر می‌شود و در نتیجه، گونه‌های فعال بیشتری تولید می‌گردد (شکل ۱، د) (۲۷). از این رو، فاصله‌ی نازل پلاسما جت از نمونه روی ۱ سانتی‌متر و ولتاژ روی ۵ کیلوولت تنظیم شد. از آنجا که افزودن ۰/۵ درصد اکسیژن موجب افزایش ROS می‌شود (شکل ۱، الف و ب)، اثرات پلاسما هلیوم + ۰/۵ درصد اکسیژن نیز علاوه بر پلاسما هلیوم بررسی شد.

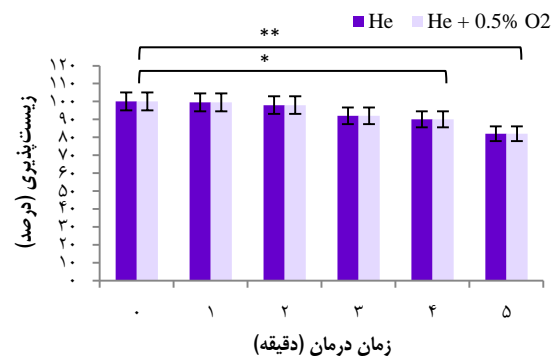
برخورد پلاسما به مایعات، یکی از موضوعات مورد علاقه در زمینه‌ی پلاسما پزشکی است. گونه‌های تولید شده در محیط کشت توسط پلاسما سرد، باعث فعال شدن محیط و ایجاد خاصیت ضد سرطانی در آن می‌شود. محیط فعال شده توسط پلاسما سرد به دلیل

تأثیر محیط فعال شده توسط پلاسما روی سلول‌های سرطانی

Hela به کارگیری محیط فعال شده توسط پلاسما روی سلول‌های *Hela* نیز نشان داد که جایگزینی محیط فعال شده با پلاسما با گذشت زمان، منجر به کاهش زیست‌پذیری سلول‌ها می‌شود و در بهترین حالت، محیط فعال شده با ۵ دقیقه تابش پلاسما بعد از ۴۸ ساعت توانست حدود ۵۰ درصد زیست‌پذیری سلول‌ها را کاهش دهد (شکل ۳).

تأثیر محیط فعال شده توسط پلاسما روی سلول‌های نرمال

فیروپلاست: به کارگیری محیط فعال شده توسط پلاسما روی سلول‌های نرمال فیروپلاست نشان داد که جایگزینی محیط فعال شده با پلاسما با گذشت زمان، منجر به کاهش زیست‌پذیری سلول‌ها می‌شود، اما این میزان به مراتب کمتر از کاهش زیست‌پذیری سلول‌های سرطانی MDA-MB-231 و *Hela* می‌باشد (شکل ۴).



شکل ۴. زیست‌پذیری سلول‌های نرمال فیروپلاست ۴۸ ساعت پس از درمان

$P < 0.001^{***}$, $P < 0.05^{*}$

بحث

در سال‌های اخیر تحقیقات مختلفی در زمینه‌ی ظرفیت ضد سرطانی محیط فعال شده توسط پلاسما سرد اتمسفری صورت گرفته است.

بالتر از سلول‌های نرمال است (۳۰). هنگامی که استرس ROS اضافی توسط پلاسما روی سلول‌ها اعمال می‌شود، ROS در سلول‌های سرطانی بسیار راحت‌تر نسبت به سلول‌های نرمال از مرز عبور می‌کند (۲۹). در نتیجه، سلول‌های سرطانی مرگ بیشتری را نسبت به سلول‌های نرمال پس از درمان با پلاسما تجربه می‌کنند.

محیط فعال شده توسط پلاسما، در زمینه‌ی پزشکی پتانسیل ضد سرطانی خوبی نشان داده، اما هنوز مکانیسم دقیق عملکرد آن به دلیل ترکیب پیچیده‌ی پلاسما شناخته شده نیست. بنابراین، نیاز به شناخت بیشتر نحوه‌ی عملکرد پلاسما و تقابل آن با سیستم‌های بیولوژیکی احساس می‌شود.

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع کارشناسی ارشد مصوب دانشگاه شهید بهشتی می‌باشد. بدین وسیله از راهنمایی‌های خانم دکتر شراره شریفی و همکاری خانم‌ها طاهره طیبی و آمنه آرمند تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. لازم به ذکر است که پژوهش حاضر با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی (شماره‌ی گرنت ۸۴۱۶) انجام گرفت.

خاصیت ضد سرطانی، امکان ذخیره‌سازی، به کارگیری آسان در صورت عدم وجود دستگاه و همچنین، تزریق به بافت‌هایی که قابلیت قرارگیری در معرض تابش مستقیم را ندارند، مورد توجه قرار گرفته است (۲۵).

نتایج استفاده از محیط فعال شده توسط پلاسما روی رده‌های سلولی MDA-MB-231 و Hela نشان داد که افزایش زمان تابش به محیط مورد نظر، موجب افزایش مرگ سلول‌ها می‌شود و با افزایش زمان میان انتقال محیط فعال شده توسط پلاسما و آنالیز، میزان مرگ سلول‌ها افزایش می‌یابد (شکل‌های ۲ و ۳). همچنین، کاهش زیست‌پذیری سلول‌های نرمال فیروبلاست در این روش، به مراتب کمتر از کاهش زیست‌پذیری سلول‌های سرطانی مذکور می‌باشد. این اثر ضد سرطانی انتخابی (شکل ۴) ممکن است به دلیل مشاهده‌ی گسترده‌ی افزایش قابل توجه ROS به طور انتخابی در سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های سالم در شرایط دریافت مشابه پلاسمای سرد باشد (۲۸).



برای توضیح این مسأله می‌توان بیان کرد که افزایش متفاوت ROS در بافت‌های سرطانی و سالم، به سطوح ROS داخل سلولی متفاوت بین این دو نوع سلول بستگی دارد (۲۹). به دلیل متابولیسم قوی سلول‌های سرطانی، سطح پایه‌ی ROS در سلول‌های سرطانی

References

1. Zaorsky NG, Churilla TM, Egleston BL, Fisher SG, Ridge JA, Horwitz EM, et al. Causes of death among cancer patients. *Ann Oncol* 2017; 28(2): 400-7.
2. Abdollahzadeh R, Moodi M, Khanjani N. Investigating the mental experience of patients suffering from cancer. *Jundishapur J Chronic Dis Care* 2017; 6(3): e57685.
3. Shademani M, Nassiri Koopaei N, Shirzad Yazdi N, Azizian H, Mousavi Z, Salimi M, et al. Anti-proliferative effects of new synthesized hydrazone derivatives on breast, colon and hepatic cancer cells. *Koomesh* 2018; 20(4): 725-30. [In Persian].
4. Niknejad H, Yazdanpanah G, Ahmadiani A. Induction of apoptosis, stimulation of cell-cycle arrest and inhibition of angiogenesis make human amnion-derived cells promising sources for cell therapy of cancer. *Cell Tissue Res* 2016; 363(3): 599-608.
5. Niknejad H, Yazdanpanah G. Anticancer effects of human amniotic membrane and its epithelial cells. *Med Hypotheses* 2014; 82(4): 488-9.
6. Keidar M, Walk R, Shashurin A, Srinivasan P, Sandler A, Dasgupta S, et al. Cold plasma selectivity and the possibility of a paradigm shift in cancer therapy. *Br J Cancer* 2011; 105(9): 1295-301.
7. Takai E, Kitamura T, Kuwabara J, Ikawa S, Yoshizawa S, Shiraki K, et al. Chemical modification of amino acids by atmospheric-pressure cold plasma in aqueous solution. *J Phys D Appl Phys* 2014; 47(28): 285403.
8. Yan D, Sherman JH, Cheng X, Ratovitski E, Canady J, Keidar M. Controlling plasma stimulated media in cancer treatment application. *Appl Phys Lett* 2014; 105(22): 224101.
9. Yan D, Talbot A, Nourmohammadi N, Cheng X, Canady J, Sherman J, et al. Principles of using cold atmospheric plasma stimulated media for cancer treatment. *Sci Rep* 2015; 5: 18339.
10. Lukes P, Dolezalova E, Sisrova I, Clupek M. Aqueous-phase chemistry and bactericidal effects from an air discharge plasma in contact with water: Evidence for the formation of peroxynitrite through a pseudo-second-order post-discharge reaction of H₂O₂ and HNO₂. *Plasma Sourc Sci Tech* 2014; 23(1): 015019.
11. Laroussi M, Akan T. Arc-free atmospheric pressure cold plasma jets: A review. *Plasma Processes Polym* 2007; 4(9): 777-88.
12. Kogelschatz U. Dielectric-barrier discharges: Their history, discharge physics, and industrial applications. *Plasma Chem Plasma P* 2003; 23(1): 1-46.
13. Kim JY, Kim SO, Wei Y, Li J. A flexible cold microplasma jet using biocompatible dielectric tubes for cancer therapy. *Appl Phys Lett* 2010; 96(20): 203701.
14. Kaushik NK, Uhm H, Ha Choi E. Micronucleus formation induced by dielectric barrier discharge plasma exposure in brain cancer cells. *Appl Phys Lett* 2012; 100(8): 084102.

15. Ja Kim S, Min Joh H, Chung TH. Production of intracellular reactive oxygen species and change of cell viability induced by atmospheric pressure plasma in normal and cancer cells. *Appl Phys Lett* 2013; 103(15): 153705.
16. Cheng X, Sherman J, Murphy W, Ratovitski E, Canady J, Keidar M. The effect of tuning cold plasma composition on glioblastoma cell viability. *PLoS One* 2014; 9(5): e98652.
17. Kim GJ, Kim W, Kim KT, Lee JK. DNA damage and mitochondria dysfunction in cell apoptosis induced by nonthermal air plasma. *Appl Phys Lett* 2010; 96(2): 021502.
18. Vandamme M, Robert E, Dozias S, Sobilo J, Lerondel S, et al. Response of human glioma U87 xenografted on mice to non thermal plasma treatment. *Plasma Medicine* 2011; 1(1): 27.
19. Arjunan KP, Friedman G, Fridman A, Clyne AM. Non-thermal dielectric barrier discharge plasma induces angiogenesis through reactive oxygen species. *J R Soc Interface* 2012; 9(66): 147-57.
20. Simsek E, Imir N, Aydemir EA, Gokturk RS, Yesilada E, Fiskin K. Caspase-mediated apoptotic effects of *ebenus boissieri barbey* extracts on human cervical cancer cell line HeLa. *Pharmacogn Mag* 2017; 13(50): 254-9.
21. Kong JN, He Q, Wang G, Dasgupta S, Dinkins MB, Zhu G, et al. Guggulsterone and bexarotene induce secretion of exosome-associated breast cancer resistance protein and reduce doxorubicin resistance in MDA-MB-231 cells. *Int J Cancer* 2015; 137(7): 1610-20.
22. Santhanam RK, Ahmad S, Abas F, Safinar I, I, Rukayadi Y, Tayyab AM, et al. Bioactive constituents of *zanthoxylum rhetsa* bark and its cytotoxic potential against B16-F10 melanoma cancer and normal human dermal fibroblast (HDF) cell lines. *Molecules* 2016; 21(6): 652.
23. Jimenez Perez ZE, Mathiyalagan R, Markus J, Kim YJ, Kang HM, Abbai R, et al. Ginseng-berry-mediated gold and silver nanoparticle synthesis and evaluation of their in vitro antioxidant, antimicrobial, and cytotoxicity effects on human dermal fibroblast and murine melanoma skin cell lines. *Int J Nanomedicine* 2017; 12: 709-23.
24. Guerra FS, Oliveira RG, Fraga CAM, Mermelstein CDS, Fernandes PD. ROCK inhibition with Fasudil induces beta-catenin nuclear translocation and inhibits cell migration of MDA-MB 231 human breast cancer cells. *Sci Rep* 2017; 7(1): 13723.
25. Utsumi F, Kajiyama H, Nakamura K, Tanaka H, Mizuno M, Ishikawa K, et al. Effect of indirect nonequilibrium atmospheric pressure plasma on anti-proliferative activity against chronic chemo-resistant ovarian cancer cells in vitro and in vivo. *PLoS One* 2013; 8(12): e81576.
26. Judee F, Fongia C, Ducommun B, Yousfi M, Lobjois V, Merbahi N. Short and long time effects of low temperature Plasma Activated Media on 3D multicellular tumor spheroids. *Sci Rep* 2016; 6: 21421.
27. Mashayekh S, Rajaei H, Akhlaghi M, Shokri B, Hassan ZM. Atmospheric-pressure plasma jet characterization and applications on melanoma cancer treatment (B/16-F10). *Phys Plasmas* 2015; 22(9): 093508.
28. Ishaq M, Evans MD, Ostrikov KK. Atmospheric pressure gas plasma-induced colorectal cancer cell death is mediated by Nox2-ASK1 apoptosis pathways and oxidative stress is mitigated by Srx-Nrf2 antioxidant system. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1843(12): 2827-37.
29. Keidar M. Plasma for cancer treatment. *Plasma Sour Sci Tech* 2015; 24(3): 033001.
30. Cairns RA, Harris I, McCracken S, Mak TW. Cancer cell metabolism. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2011; 76: 299-311.

The Effects of Plasma-Activated Medium on the Viability of Breast (MDA-MB-231) and Cervical (Hela) Cancer Cell Lines

Mahya Aminraya-Jezeh¹, Mohammad Reza Khani², Babak Shokri³, Hassan Niknejad⁴

Original Article

Abstract

Background: Plasma is used in two direct and indirect methods for treating cancer cells. Direct treatment of cells or tissues is carried out with irradiation of plasma, but in indirect treatment, the medium activated by plasma radiation is used to decrease cancer cell growth.

Methods: In this experimental study, the plasma parameters such as active species and temperature were evaluated, and then the effects of plasma-activated medium in different treatment times and gas composition of helium/helium + 0.5% oxygen were investigated on two cancer cell lines of Hela and MDA-MB-231. Moreover, to evaluate the selectivity effects of the plasma-activated medium, the viability of normal fibroblast cell lines was investigated after direct and indirect treatments. Analyses used in this study were optical emission spectroscopy (OES) and MTT assay.

Findings: The optimal state for the experiments was 1 cm distance between the sample and the nozzle of the plasma jet and the voltage of 5 kV. Moreover, increasing the time of treatment of the medium and interval time between treatment and analysis caused decreasing in cancer cells viability. The plasma-activated medium also reduced the viability of cancer cells more than that of normal cells.

Conclusion: Plasma-activated medium is a new and challenging method, which has a selective toxicity to destroy cancer cells. Based on the results, cold atmospheric plasma could be an effective and alternative method for cancer therapy.

Keywords: Reactive oxygen species, Cell lines, Cell viability, Spectroscopy

Citation: Aminraya jezeh M, Khani MR, Shokri B, Niknejad H. **The Effects of Plasma-Activated Medium on the Viability of Breast (MDA-MB-231) and Cervical (Hela) Cancer Cell Lines.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(526): 493-9.

1- Laser and Plasma Research Institute, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

2- Assistant Professor, Laser and Plasma Research Institute, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

3- Professor, Laser and Plasma Research Institute, Shahid Beheshti University, Tehran, Iran

4- Associate Professor, Department of Pharmacology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Hassan Niknejad, Email: b-shokri@sbu.ac.ir

مقایسه سرعت اثر داروهای هالوپریدول، تری فلوپرازین، پرومتازین و کلرپرومازین در ایجاد اثرات آرام بخشی در بیماران پرخاشگر

سید غفور موسوی^۱، دلارام اقتصادی^۲، بهزاد مهکی^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: پرخاشگری، علامتی غیر اختصاصی و آسیب رسان ناشی از عوامل مختلف پزشکی است و پیش گیری از عواقب آن، سرعت عمل درمانگران را می طلبد. برای این منظور، داروهای آنتی سایکوتیک به کار می روند. شناسایی سریع الاترترین داروی آرام بخشی، ضروری است. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه سرعت آرام بخشی داروهای هالوپریدول، تری فلوپرازین، پرومتازین و کلرپرومازین در بیماران پرخاشگر بود.

روش ها: این مطالعه، یک کارآزمایی بالینی بود که بر روی بیماران پرخاشگری انجام شد که در سال ۱۳۹۵ به اورژانس روان پزشکی بیمارستان خورشید اصفهان مراجعه کرده بودند. طی این مطالعه، ۷۶ بیمار به طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند و هالوپریدول، تری فلوپرازین، پرومتازین و کلرپرومازین به صورت تزریق داخل عضلانی دریافت کردند. بیماران هر ۳۰ دقیقه از نظر علائم پرخاشگری ارزیابی شدند و زمان مورد نیاز برای ایجاد آرام بخشی ثبت شد.

یافته ها: میانگین سن بیماران $32/85 \pm 8/70$ سال بود و ۶۱/۸ درصد بیماران مرد بودند. ۵۹/۲ درصد از بیماران به اولین تزریق پاسخ دادند و ۴۰/۸ درصد نیاز به تزریق دوم پیدا کردند. زمان میانگین برای ایجاد اثرات آرام بخشی پس از تزریق اول $6/61 \pm 19/41$ دقیقه و $5/38 \pm 18/71$ دقیقه پس از دومین تزریق بود. یافته های آماری نشان داد که مدت زمان القای آرام بخشی با سن، جنس، نوع ماده مصرفی و نوع پرخاشگری ارتباط معنی داری نداشت. بعد از اولین و دومین تزریق، کوتاه ترین زمان القای آرام بخشی مربوط به گروه پرومتازین و طولانی ترین زمان مربوط به گروه کلرپرومازین بود.

نتیجه گیری: پرومتازین، سریع ترین تأثیر داروی آرام بخش در بین داروهای مورد مطالعه در بیماران پرخاشگر بود. هیچ یک از داروها عوارض جانبی ایجاد نکرد.

واژگان کلیدی: هالوپریدول، کلرپرومازین، تری فلوپرازین، پرومتازین، پرخاشگری

ارجاع: موسوی سید غفور، اقتصادی دلارام، مهکی بهزاد. مقایسه سرعت اثر داروهای هالوپریدول، تری فلوپرازین، پرومتازین و کلرپرومازین در

ایجاد اثرات آرام بخشی در بیماران پرخاشگر. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۶): ۵۰۷-۵۰۰

بیمارانی که اختلال دو قطبی یا اختلال شخصیت دارند و بیماران افسرده، ممکن است در دوره های تشدید اختلال خود، اپیزودهایی از پرخاشگری را تجربه کنند (۴).

به منظور پیش گیری از آسیب به بیمار و افرادی که در اطراف بیماران تهاجمی هستند، کنترل هر چه سریع تر پرخاشگری، یک ضرورت اجتناب ناپذیر است (۵) و در صورت تأخیر در این کار، ممکن است خطرات سنگینی نظیر مصدوم شدن و یا قتل افراد حاضر در محل و یا تخریب اموال، صورت گیرد. برای رسیدن به این هدف، داروهای آنتی سایکوتیک و بنزودیازپین ها به تنهایی و یا در ترکیب با

مقدمه

پرخاشگری به عنوان رفتار خصمانه، آسیب رسان یا مخربی تعریف می شود که اغلب به دنبال ناکامی ایجاد می شود و می تواند به صورت کلامی یا فیزیکی باشد (۱). عوامل متعددی در ارتباط با وقوع پرخاشگری، مطرح شده اند که شامل عوامل روان شناختی، دارویی، اقتصادی، اجتماعی و روانی است (۲). حدود ۳۰ درصد از بیمارانی که به اورژانس روان پزشکی مراجعه می کنند، پرخاشگری دارند (۳-۱). با این وجود، پرخاشگری، علامتی غیر اختصاصی تلقی می شود که می تواند به دنبال علل مختلف پزشکی ایجاد شود. بیماران سایکوتیک،

۱- استاد، گروه روان پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی، اصفهان، ایران

۲- دستیار، گروه روان پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۳- دانشیار، گروه آمار و اپیدمیولوژی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده مسؤول: دلارام اقتصادی

بر اساس فرمول مقایسه‌ی میانگین‌ها و شاخص‌های $\alpha = 0/05$ توان آزمون $\beta = 0/080$ و دقت $d = 1/2$ حجم نمونه در هر گروه ۱۹ نفر محاسبه شد. نمونه‌ی مورد مطالعه، شامل ۷۶ بیمار از جمعیت مورد مطالعه بود که به روش نمونه‌گیری آسان و با رعایت نسبت تعداد مراجعه کننده بر حسب روزهای هفته، جنسیت و بر اساس معیارها انتخاب شدند و بلافاصله، هر بیمار با استفاده از روش تخصیص تصادفی، به یکی از گروه‌ها اختصاص داده شد. چهار داروی مورد استفاده به ترتیب به شماره‌های ۴-۱ کدگذاری شدند.

جهت بررسی آماری داده‌ها برای در نظر گرفتن تأثیرات سن، جنسیت و متغیرهای دیگر بر زمان شروع القای اثرات آرام‌بخشی حاصل از چهار دارو، از آزمون Cox regression، برای مقایسه‌ی عود پرخاشگری از آزمون χ^2 و نیز برای مقایسه‌ی مدت زمان متوسط القای اثرات آرام‌بخشی حاصل از چهار دارو، از آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. تمام تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) در سطح معنی‌داری $P < 0/050$ انجام شد.

برای تمام بیماران، یک فرم جمع‌آوری اطلاعات شامل ویژگی‌های دموگرافیک مورد نیاز، داروی مورد استفاده، تشخیص پزشکی و شرح مداخلات نظیر زمان تزریق دارو، زمان بهبود و عوارض احتمالی تهیه و در حین کار تکمیل شد. در ضمن، فرم رضایت‌نامه‌ی آگاهانه توسط ولی یا بستگان درجه‌ی یک تکمیل و امضا شد. در این مطالعه، برای درمان بهتر بیماران در زمان مناسب، هیچ روش کورسازی در مطالعه امکان‌پذیر نبود. داروهای مورد استفاده در این پژوهش، شامل پرومتازین (C17H20N2S) (البرزدارو، قزوین، ایران)، کلرپرومازین (C17H19CIN2S) (تهران شیمی، تهران، ایران)، هالوپریدول (C21H23CIFNO2) (اکسیر، تهران، ایران) و تری‌فلوپرازین (C21H24F3N3S) (کاسپین، گیلان، ایران) بود.

در گروه اول، ۵ میلی‌گرم هالوپریدول، در گروه دوم ۵۰ میلی‌گرم پرومتازین، در گروه سوم ۵۰ میلی‌گرم کلرپرومازین و در گروه چهارم ۱ میلی‌گرم تری‌فلوپرازین تحت نظر دستیار مسؤول و توسط پرستار با تجربه به صورت عضلانی تزریق شد.

تمام بیماران به مدت ۲ ساعت پس از تزریق، توسط دستیار روان‌پزشکی پی‌گیری شدند. بیماران هر ۳۰ دقیقه از نظر علائم پرخاشگری مورد ارزیابی قرار گرفتند و زمان مورد نیاز برای ایجاد اثرات آرام‌بخشی برای هر بیمار ثبت شد. در صورت عدم پاسخ در ۳۰ دقیقه‌ی اول یا عود علائم پرخاشگری، دز دیگری از همان دارو دوباره تجویز شد. اثربخشی مداخله، به عدم ادامه یافتن پرخاشگری فیزیکی یا کلامی تعریف شد. پرخاشگری کلامی، به صورت فریاد کشیدن، تهدید یا توهین به

هم مورد استفاده قرار گرفته‌اند؛ کارایی این داروها در آرام کردن بیماران تهاجمی توسط چندین مطالعه تأیید شده است (۷-۶). دومین نسل از داروهای آنتی‌سایکوتیک، گران‌تر هستند و بیشتر باعث افزایش وزن و دیگر علائم سندروم متابولیک می‌شوند و در مقایسه با نسل اول، اثرات آرام‌بخشی کمتری دارند (۸). مطالعات محدودی وجود دارند که اثربخشی انواع مختلف نسل اول داروهای آنتی‌سایکوتیک را بر روی آرام‌بخشی رفتار پرخاشگرانه مقایسه کرده‌اند. علاوه بر این، یافته‌های آن‌ها مورد بحث است (۱۰-۷). برخی مطالعات، اثربخشی داروی پرومتازین را که یک داروی آنتی‌هیستامین است، در مورد آرام کردن بیماران پرخاشگر گزارش داده‌اند (۱۱).

در مطالعات قبلی، در مورد کنترل بیماران پرخاشگر، دو دارو با هم مقایسه شده‌اند و مطالعات محدودی وجود دارند که بیش از سه دارو با هم مقایسه شده باشند. از این رو، مطالعه‌ی حاضر به منظور پر کردن این شکاف و رسیدن به پاسخ این سؤال که «کدام دارو، با سرعت بیشتری می‌تواند یک بیمار پرخاشگر و تهاجمی را آرامش بخشد؟» طراحی و انجام شد. هدف از انجام این مطالعه، مقایسه‌ی سرعت اثربخشی هالوپریدول، تری‌فلوپرازین، پرومتازین و کلرپرومازین بود.

روش‌ها

نوع مطالعه، کارآزمایی بالینی تصادفی‌سازی شده بود و جمعیت مورد پژوهش، شامل بیماران پرخاشگر با هر بیماری روان‌پزشکی زمینه‌ای بودند که در اردیبهشت تا بهمن ۱۳۹۵ به اورژانس روان‌پزشکی بیمارستان نور اصفهان مراجعه کرده بودند. قبل از مداخله، داده‌های آماری بیماران و نیز داده‌های مربوط به سوابق روانی و سابقه‌ی مصرف هر گونه دارو و ماده‌ای ثبت شد.

معیارهای ورود به مطالعه، عبارت از بیماران بالاتر از ۱۸ سال، وجود پرخاشگری کلامی یا فیزیکی در اثر هر بیماری روان‌پزشکی زمینه‌ای در اتاق اورژانس در اولین مراجعه و رضایت خانوادگی بیمار برای مشارکت بیمار در این مطالعه بودند. معیارهای خروج از مطالعه نیز شامل وجود ممنوعیت مصرف و تداخل دارویی و انصراف بیمار از شرکت در مطالعه بودند.

باتوجه به زمان کوتاه پی‌گیری، در صورتی که نمونه‌ای به هر علتی از مطالعه خارج می‌شد، نمونه‌گیری به همان نحو بیان شده تا تکمیل نمونه و جایگزینی نمونه‌ی خارج شده ادامه یافت؛ به این صورت که با استفاده از روش انتخاب تصادفی، فرد مراجعه کننده به یکی از گروه‌ها اختصاص می‌یافت. در صورت اختصاص تصادفی آن نمونه به گروه دارای ریزش، فرد انتخابی به عنوان جایگزین فرد ریزش شده انتخاب می‌شد.

دیگران و پرخاشگری فیزیکی به صورت خودزنی یا آسیب به دیگران و یا پرتاب اشیاء تعریف شد. مدت تزریق تا شروع اثر دارو، توسط دستیار برای هر بیمار توسط کرنومتر اندازه‌گیری و ثبت گردید. در حین هر تزریق، بیماران از نظر عوارض دارویی ناخواسته تحت نظر بودند و در صورت نیاز برای درمان از نظر هر گونه عوارض دارویی، آمادگی درمان برای هر بیمار وجود داشت. این مطالعه توسط کمیته‌ی اخلاق دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تأیید و در مرکز ثبت کارآزمایی بالینی ایران با کد IRCT20170212032528N2 ثبت گردید.

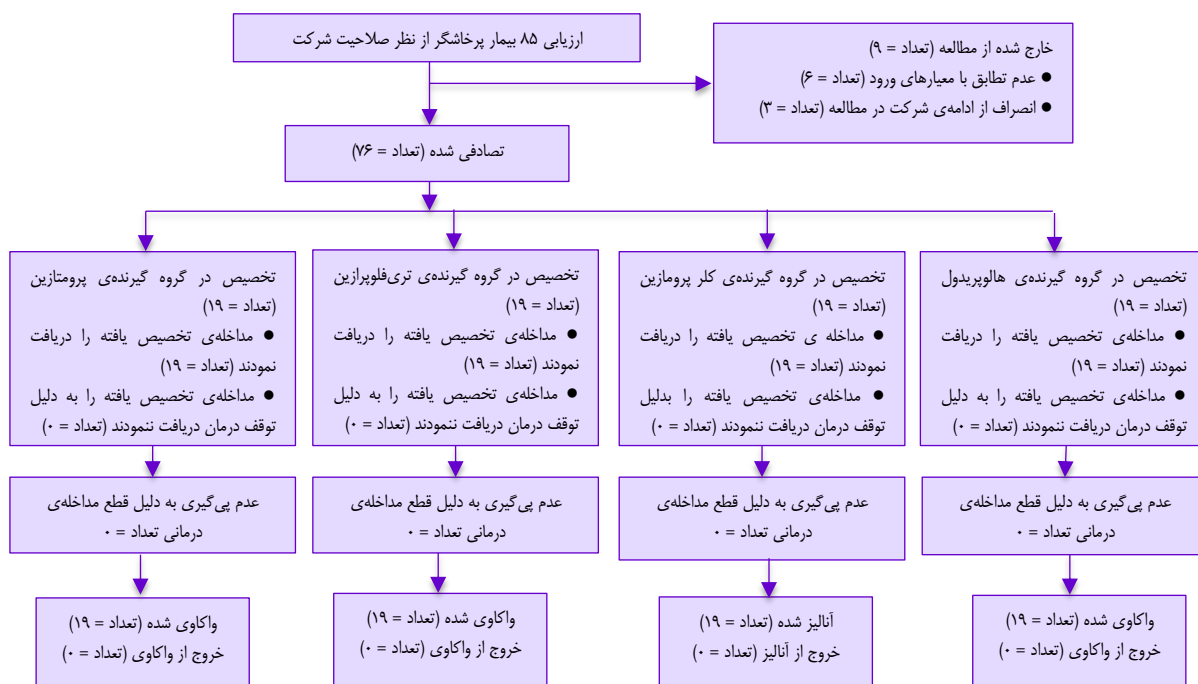
یافته‌ها

۸۵ نفر از بیماران پرخاشگر واجد شرایط به این مطالعه وارد شدند. ۹ نفر از آن‌ها به دلیل سن کمتر از ۱۸ سال و ۳ بیمار به دلیل عدم رضایت برای مشارکت، از مطالعه خارج شدند. در نهایت، ۷۶ بیمار در این پژوهش شرکت کردند (شکل ۱). هیچ یک از بیماران در اثر داروهای مورد استفاده در این مداخله، عوارض جانبی را نشان ندادند. میانگین سنی شرکت‌کنندگان $32/85 \pm 8/70$ سال و $61/8$ درصد مرد بودند. ۳۸ نفر (حدود ۵۰ درصد) از بیماران پرخاشگری کلامی داشتند و سایر بیماران، هر دو نوع پرخاشگری کلامی و فیزیکی را داشتند.

سوابق روان‌پزشکی قبلی بیماران عبارت از اختلال دوقطبی نوع یک ($47/4$ درصد)، اسکیزوفرنیا ($25/0$ درصد)، اختلال خلقی ایجاد شده توسط مواد مخدر ($10/5$ درصد)، اختلال مصرف مواد ($9/2$ درصد) و سایر اختلالات روانی ($7/9$ درصد) بودند.

شکل ۲ مدت زمان مورد نیاز برای القای اثرات آرام‌بخشی پس از اولین تزریق را نشان می‌دهد.

آزمون آماری Cox regression. تأثیر معنی‌داری از سن ($P = 0/026$)، جنسیت ($P = 0/510$)، نوع ماده‌ی مورد استفاده ($P = 0/830$) و نوع پرخاشگری ($P = 0/800$) بر زمان شروع و القای اثر آرام‌بخشی نشان نداد، اما به طور قابل توجهی زمان کمتری برای به دست آوردن اثرات آرام‌بخشی در گروه پرومتازین ($P < 0/001$) نسبت به سه داروی دیگر نشان داد. همچنین، آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey نیز نشان داد که مدت زمان القای اثرات آرام‌بخشی در بیمارانی که پرومتازین دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه هالوپریدول ($P = 0/002$)، گروه کلرپرومازین ($P = 0/001$) و گروه تری‌فلوپرازین ($P = 0/034$) به طور معنی‌داری بسیار کمتر بود (جدول ۱).



شکل ۱. شرکت کنندگان در مطالعه

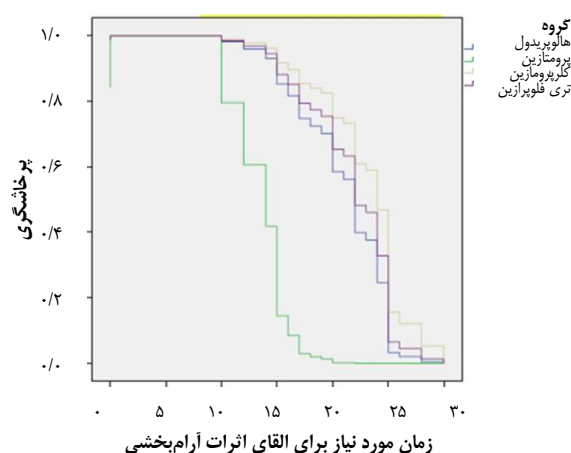
جدول ۱. زمان متوسط مورد نیاز برای القای اثرات آرام‌بخشی پس از تزریق اول و دوم با در نظر گرفتن تفاوت گروه‌های مورد مطالعه، جنسیت

و انواع پرخاشگری بر اساس آزمون تعقیبی Tukey

مقدار P	زمان متوسط القای آرام‌بخشی (میانگین ± انحراف معیار)	زیر گروه‌ها	متغیر	
۰/۸۱۰	۱۹/۲۶ ± ۶/۵۶	مذکر	تزریق اول	
	۱۹/۶۷ ± ۶/۸۴	مونث		
< ۰/۰۰۱*	۲۱/۳۹ ± ۳/۲۳	هالوپریدول	نوع دارو	
	۱۳/۷۳ ± ۱/۷۵	پرومتازین		
	۲۲/۴۰ ± ۷/۶۸	کلرپرومازین		
	۱۹/۷۳ ± ۸/۳۵	تری‌فلوپرازین		
۰/۵۳۰	۱۸/۹۱ ± ۷/۰۱	کلامی	نوع پرخاشگری	
	۱۹/۹۷ ± ۶/۲۲	کلامی و فیزیکی		
۰/۵۶۰	۱۹/۲۴ ± ۴/۷۵	مذکر	تزریق دوم	
	۱۸/۰۷ ± ۶/۱۵	مونث		
	< ۰/۰۰۱*	۱۸/۱۷ ± ۲/۹۹	هالوپریدول	نوع دارو
		۱۳/۵۰ ± ۱/۹۳	پرومتازین	
		۲۶/۸۰ ± ۲/۱۶	کلرپرومازین	
		۲۱/۸۸ ± ۱/۸۸	تری‌فلوپرازین	
	۰/۹۹۰	۱۸/۷۱ ± ۴/۶۱	کلامی	نوع پرخاشگری
		۱۸/۷۱ ± ۶/۰۶	کلامی و فیزیکی	

* پرومتازین به طور واضح اثر سریع‌تری نسبت به سایر داروها دارد.

کوتاه‌ترین زمان ($13/5 \pm 1/93$ دقیقه) مربوط به بیمارانی بود که پرومتازین دریافت کردند و طولانی‌ترین زمان ($26/8 \pm 2/16$ دقیقه) در بیمارانی بود که کلرپرومازین دریافت کردند. آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey، جهت مقایسه‌ی زمان مورد نیاز در چهار گروه زمان کمتری را در گروه پرومتازین نسبت به گروه هالوپریدول ($P < 0/010$)، کلرپرومازین ($P < 0/010$) و تری‌فلوپرازین ($P < 0/010$) نشان داد. آزمون Cox regression نشان داد که زمان متوسط مورد نیاز برای القای اثرات آرام‌بخشی، به طور قابل توجهی در بیماران گروه پرومتازین بسیار پایین‌تر است ($P < 0/001$) (جداول ۱ و ۲).



شکل ۲. مدت زمان مورد نیاز برای القای اثرات آرام‌بخشی پس از اولین تزریق

بحث

در این کارآزمایی بالینی، بیمارانی که پرومتازین دریافت کرده بودند، در مقایسه با گروه‌های دیگری که برای آن‌ها کلرپرومازین، هالوپریدول و تری‌فلوپرازین (همگی نسل اول داروهای آنتی‌سایکوتیک) تجویز شده بود، میانگین زمان کمتری برای القای اثرات آرام‌بخشی داشتند. پرومتازین، یک مشتق از آنتی‌هیستامین فنوتیازین است که به شکل داخل عضلانی استفاده می‌شود.

مقایسه‌ی عود پرخاشگری پس از القای اثرات آرام‌بخشی در بیمارانی که پرومتازین (۴۲/۰ درصد) و ($P = 0/020$) را دریافت کردند، رایج‌تر بود. بیمارانی که کلرپرومازین دریافت کردند، هیچ مورد خشونت را پس از اثرات آرام‌بخشی، در طول مطالعه نشان ندادند. در بیمارانی که تزریق دوم را دریافت کردند، زمان متوسط مورد نیاز برای به دست آوردن اثرات آرام‌بخشی، $18/71 \pm 5/38$ دقیقه بود.

جدول ۲. نتایج آزمون Cox regression بر روی مدت زمان میانگین القای اثرات آرام‌بخشی توسط سه دارو در مقایسه با هالوپریدول، با توجه به سن، جنس،

نوع ماده مصرفی و نوع پرخاشگری

گروه	ضریب غیر استاندارد	خطای استاندارد	مقدار P	نسبت شانس	فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد برای نسبت شانس	
					کمینه	پیشینه
تزریق اول	۲/۴۹۸	۰/۵۴۵	< ۰/۰۰۱	۱۲/۱۵۸	۴/۱۷۵	۳۵/۴۰۳
کلرپرومازین	-۰/۶۱۶	۰/۴۲۵	۰/۱۴۸	۰/۵۴۰	۰/۲۳۵	۱/۲۴۳
تری‌فلوپرازین	-۰/۲۳۰	۰/۳۷۹	۰/۵۴۴	۰/۷۹۴	۰/۳۷۸	۱/۶۷۰
جنس	۰/۱۸۵	۰/۲۸۴	۰/۵۱۵	۱/۲۰۳	۰/۶۸۹	۲/۰۹۹
سن	۰/۰۱۷	۰/۱۵۰	۰/۲۶۲	۱/۰۱۷	۰/۹۸۸	۱/۰۴۷
ماده‌ی مخدر			۰/۸۳۶			
کریستال	-۰/۳۲۰	۱/۰۶۶	۰/۷۶۴	۰/۷۲۶	۰/۰۹۰	۵/۸۶۷
سیگار	-۰/۶۳۱	۱/۱۲۰	۰/۵۷۳	۰/۵۳۲	۰/۰۵۹	۴/۸۷۹
چند ماده‌ای	-۰/۲۸۴	۱/۱۴۸	۰/۸۰۵	۰/۷۵۳	۰/۰۷۹	۷/۱۴۳
نوع پرخاشگری	-۰/۰۷۴	۰/۳۰۵	۰/۸۰۷	۰/۹۲۸	۰/۵۱۱	۱/۶۸۷
تزریق دوم			< ۰/۰۰۱			
پرومتازین	۲/۲۷۵	۰/۸۲۰	۰/۰۰۶	۹/۷۲۸	۱/۹۵۲	۴۸/۴۹۳
کلرپرومازین	-۳/۴۵۴	۱/۰۵۱	۰/۰۰۱	۰/۰۳۲	۰/۰۰۴	۰/۲۴۸
تری‌فلوپرازین	-۱/۴۱۶	۰/۷۱۱	۰/۰۴۶	۰/۲۴۳	۰/۶۰۰	۰/۸۷۸

این دارو، عوارض جانبی نظیر اختلالات معده و روده، دهان خشک و تاری دید دارد. واکنش‌های متناقض نظیر تحریک سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system یا CNS) و اثرات اکستراپیرامیدال در برخی تحقیقات گزارش شده‌اند (۱۱). پرومتازین، اولین بار به عنوان یک داروی ضد آلرژی به خاطر اثرات H1-antagonism آن معرفی شد. این روزها، از آن به عنوان داروی آرام‌بخش استفاده می‌شود (۱۲). مطالعات مشابه، اثر پرومتازین بر پرخاشگری را در ترکیب با هالوپریدول در مقایسه با استفاده از هالوپریدول به تنهایی مورد ارزیابی قرار دادند و گزارش کردند که این ترکیب، برای آرام‌بخشی بیمار پرخاشگر بسیار مؤثر است و نیاز کمتری به مداخلات دارویی و اثرات جانبی کمتری دارد؛ همچنین، این دارو نیاز کمتری به محدودیت مکانیکی دارد (۱۳).

برای یک سری از بیمارانی که پس از دریافت الکتروشوک دچار پرخاشگری شده بودند، ۲ ساعت قبل از انجام الکتروشوک، پرومتازین تجویز و مشاهده شد که استفاده از پرومتازین، می‌تواند بهبود بیمار را سرعت بخشد و پرخاشگری بیمار را بعد از Electroconvulsive therapy (ECT) کاهش بخشد و مشابه یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، هیچ گونه شکایت یا عوارض جانبی مشاهده نشد (۱۴). بر اساس یک گزارش موردی از یک کودک مبتلا به سرطان خون که بعد از پیوند مغز استخوان به حالت پرخاشگری و سایکوز دچار شده بود، پس از تجویز پرومتازین، بهبود چشم‌گیری در علائم روانی مشاهده شد (۱۵). در مطالعه‌ی دیگری، پرومتازین و

این دارو، عوارض جانبی نظیر اختلالات معده و روده، دهان خشک و تاری دید دارد. واکنش‌های متناقض نظیر تحریک سیستم عصبی مرکزی (Central nervous system یا CNS) و اثرات اکستراپیرامیدال در برخی تحقیقات گزارش شده‌اند (۱۱). پرومتازین، اولین بار به عنوان یک داروی ضد آلرژی به خاطر اثرات H1-antagonism آن معرفی شد. این روزها، از آن به عنوان داروی آرام‌بخش استفاده می‌شود (۱۲). مطالعات مشابه، اثر پرومتازین بر پرخاشگری را در ترکیب با هالوپریدول در مقایسه با استفاده از هالوپریدول به تنهایی مورد ارزیابی قرار دادند و گزارش کردند که این ترکیب، برای آرام‌بخشی بیمار پرخاشگر بسیار مؤثر است و نیاز کمتری به مداخلات دارویی و اثرات جانبی کمتری دارد؛ همچنین، این دارو نیاز کمتری به محدودیت مکانیکی دارد (۱۳).

برای یک سری از بیمارانی که پس از دریافت الکتروشوک دچار پرخاشگری شده بودند، ۲ ساعت قبل از انجام الکتروشوک، پرومتازین تجویز و مشاهده شد که استفاده از پرومتازین، می‌تواند بهبود بیمار را سرعت بخشد و پرخاشگری بیمار را بعد از Electroconvulsive therapy (ECT) کاهش بخشد و مشابه یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، هیچ گونه شکایت یا عوارض جانبی مشاهده نشد (۱۴). بر اساس یک گزارش موردی از یک کودک مبتلا به سرطان خون که بعد از پیوند مغز استخوان به حالت پرخاشگری و سایکوز دچار شده بود، پس از تجویز پرومتازین، بهبود چشم‌گیری در علائم روانی مشاهده شد (۱۵). در مطالعه‌ی دیگری، پرومتازین و

سرعت و شروع اثر چهار رژیم دارویی بود. همچنین، با توجه به وضعیت بیماران، امکان یکسان‌سازی گروه‌ها از نظر سابقه مصرف داروهای روان‌پزشکی میسر نشد.

در پایان، نتیجه‌گیری نهایی این که پرومتازین بیشترین سرعت را در ایجاد اثرات آرام‌بخشی در بیماران پرخاشگر در مقایسه با هالوپریدول، کلرپرومازین و تری‌فلوپرازین به همراه دارد و کمترین سرعت در ایجاد اثرات آرام‌بخشی در بیماران پرخاشگر مربوط به کلرپرومازین می‌باشد.

عود پرخاشگری پس از القای اثرات آرام‌بخشی در بیمارانی که پرومتازین دریافت کردند، رایج بود، اما بیمارانی که کلرپرومازین دریافت کردند، هیچ مورد عود خشونت را پس از اثرات آرام‌بخشی در طول مطالعه نشان ندادند. هیچ یک از داروهای مورد مطالعه، عوارض جانبی در بیماران پرخاشگر در طول مطالعه‌ی حاضر ایجاد نکردند.

بر اساس این مطالعه و نتایج به دست آمده، می‌توان با توجه به ضرورت کنترل هر چه سریع‌تر پرخاشگری در بیمار و اثراتی که در کاهش آسیب به خود بیمار و اطرافیان وی دارد و با توجه به در دسترس بودن داروی پرومتازین و عدم ایجاد عوارض جانبی در طی مطالعه، می‌توان استفاده از آن را در واحدهای اورژانس روان‌پزشکی توصیه نمود. بر اساس نتایج این مطالعه، استفاده از پرومتازین به عنوان خط اول درمان در بیماران پرخاشگر در صورت عدم ممنوعیت مصرف دارو پیشنهاد می‌شود.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه‌ی دستیاری روان‌پزشکی است که با شماره‌ی ۳۹۵۰۲۵ در حوزه‌ی معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان تصویب و با حمایت مرکز درمانی-آموزشی نور انجام شد. از این رو، نویسندگان مقاله از عوامل اورژانس روان‌پزشکی بیمارستان نور و تمامی شرکت‌کنندگان در این مطالعه سپاسگزاری می‌نمایند.

تزریق کلرپرومازین در کنترل پرخاش است (۱۸). برخی مطالعات وجود دارند که اثربخشی پرومتازین را نشان می‌دهند، اما هیچ مطالعه‌ای وجود ندارد که این کارایی را با سایر داروهایی که برای کنترل بیماران پرخاشگر استفاده می‌شود، مقایسه کند. با در نظر گرفتن اثرات جانبی داروها، هیچ یک از بیماران در مطالعه‌ی حاضر، هیچ اثر جانبی دارویی را در طول ۲ ساعت پی‌گیری نشان ندادند. در مقابل یافته‌های مطالعه‌ی حاضر، یک مطالعه‌ی قبلی گزارش داد که کلرپرومازین یک داروی تحریک‌کننده‌ی موضعی است و زمانی که به صورت درون عضلانی به کار می‌رود، خطر عوارض قلبی-عروقی مانند افت فشار خون را به همراه دارد (۱۹).

همچنین، گزارش شده است که پرومتازین دارای عوارض جانبی نظیر اختلالات معده و روده و خشکی دهان است و داروی هالوپریدول، آکاتزیا، دیستونی و سندرم نورولپتیک بدخیم را نشان داد (۲۰، ۱). این تفاوت‌ها بین شیوع اثر جانبی، شاید به علت پی‌گیری کوتاه مدت بیماران در مطالعه‌ی حاضر باشد که تنها ۲ ساعت پس از تزریق بود؛ اگر چه برخی عوامل مرتبط با کارخانه، ممکن است موجب این تفاوت‌ها شوند و ممکن است به دلیل تزریق بی‌بیداری باشد که در بیشتر تزریقات استفاده شد.

مزیت این پژوهش، بررسی اثر چهار دارو به صورت هم‌زمان بود و بر خلاف سایر مقالات که زمان لازم برای قطع پرخاشگری را در مقاطع زمانی مشخص شده و بر اساس کاهش نمره‌ی پرخاشگری طبق پرسش‌نامه بررسی کرده‌اند، در این پژوهش مدت زمان پرخاشگری با کرنومتر محاسبه گردید که برای هر بیمار، عددی منحصر به فرد بوده است.

اولین محدودیت این مطالعه، ارزیابی این داروها در بیماران با اختلالات روانی مختلف است؛ اگر چه روش‌های آماری، این محدودیت را تا حدی کاهش داد. دومین محدودیت، تزریق آنتی‌کولینرژیک همراه هالوپریدول می‌باشد که ممکن است اثر جانبی را حذف کند. اگر چه هدف اصلی از انجام این مطالعه، ارزیابی

References

1. Siever LJ. Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry* 2008; 165(4): 429-42.
2. Ahmed U, Jones H, Adams CE. Chlorpromazine for psychosis-induced aggression or agitation. *Schizophr Bull* 2011; 37(5): 890-1.
3. Berk M, Rathbone J, Mandriota-Carpenter SL. Clotiapine for acute psychotic illnesses. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; (4): CD002304.
4. Mantovani C, Migon MN, Alheira FV, Del-Be CM. Managing agitated or aggressive patients. *Braz J Psychiatry* 2010; 32(Suppl II): S96-S103.
5. Bellnier TJ. Continuum of care: stabilizing the acutely agitated patient. *Am J Health Syst Pharm* 2002; 59(17 Suppl 5): S12-S18.
6. Currier GW, Trenton A. Pharmacological treatment of psychotic agitation. *CNS Drugs* 2002; 16(4): 219-28.
7. Tardy M, Leucht S, Potapov A, Kissling W, Engel R, Huhn M, et al. Haloperidol versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; (8): CD009268.
8. Leucht S, Corves C, Arbter D, Engel RR, Li C, Davis JM. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: A meta-analysis. *Lancet* 2009; 373(9657): 31-41.

9. Hartung B, Wada M, Laux G, Leucht S. Perphenazine for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; (1): CD003443.
10. Tardy M, Dold M, Engel RR, Leucht S. Trifluoperazine versus low-potency first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; (7): CD009396.
11. Huf G, Coutinho ES, Adams CE. TREC-Rio trial: A randomised controlled trial for rapid tranquillisation for agitated patients in emergency psychiatric rooms [ISRCTN44153243]. *BMC Psychiatry* 2002; 2: 11.
12. Adolph O, Koster S, Georgieff M, Georgieff EM, Moulig W, Fohr KJ. Promethazine inhibits NMDA-induced currents - new pharmacological aspects of an old drug. *Neuropharmacology* 2012; 63(2): 280-91.
13. Baldacara L, Sanches M, Cordeiro DC, Jackowski AP. Rapid tranquilization for agitated patients in emergency psychiatric rooms: a randomized trial of olanzapine, ziprasidone, haloperidol plus promethazine, haloperidol plus midazolam and haloperidol alone. *Braz J Psychiatry* 2011; 33(1): 30-9.
14. Vishne T, Amiaz R, Grunhaus L. Promethazine for the treatment of agitation after electroconvulsive therapy: A case series. *J ECT* 2005; 21(2): 118-21.
15. Ingram DG, Hagemann TM. Promethazine treatment of steroid-induced psychosis in a child. *Ann Pharmacother* 2003; 37(7-8): 1036-9.
16. Terndrup TE, Cantor RM, Madden CM. Intramuscular meperidine, promethazine, and chlorpromazine: Analysis of use and complications in 487 pediatric emergency department patients. *Ann Emerg Med* 1989; 18(5): 528-33.
17. Ahmed U, Jones H, Adams CE. Chlorpromazine for psychosis induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; (4): .CD003443.
18. Ritter RM, Davidson DE, Robinson TA. Comparison of injectable haloperidol and chlorpromazine. *Am J Psychiatry* 1972; 129(1): 78-81.
19. National Collaborating Centre for Nursing and Supportive Care (UK). Violence: The Short-Term Management of Disturbed/Violent Behaviour in In-Patient Psychiatric Settings and Emergency Departments. London: Royal College of Nursing (UK); 2005.
20. Marco CA, Vaughan J. Emergency management of agitation in schizophrenia. *Am J Emerg Med* 2005; 23(6): 767-76.

Comparing the Velocity of Haloperidol, Chlorpromazine, Trifluoperazine, and Promethazine in Sedating of Aggressive Patients

Sayed Ghafour Mousavi¹, Delaram Eghtesadi², Behzad Mahaki³

Original Article

Abstract

Background: Aggression is a threatening hurtful sign occurring by a variety of causes, and should be managed rapidly by therapists. To this end, anti-psychotic drugs are used. It is essential to identify the medications that are more rapidly efficient, and can calm an aggressive patient. This study attempted to compare the velocity of haloperidol, trifluoperazine, promethazine, and chlorpromazine in sedating of aggressive patients.

Methods: This was a randomized clinical trial study on aggressive patients referred to the psychiatry emergency department of Nour hospital, Isfahan, Iran, from 2016 to 2017. 76 patients were randomly divided into 4 groups, and respectively received haloperidol, promethazine, chlorpromazine, and trifluoperazine intramuscularly. Patients were evaluated each 30 minutes for aggressive symptoms. The time last for sedation was recorded for each patient, too.

Findings: 76 patients with the mean age of 32.85 ± 7.80 years participated in this study, and 61.8% of them were men. 59.2% showed respond to intervention after the first injection, and 40.8% needed the second injection. The mean time needed for obtaining sedation was 19.41 ± 6.61 and 18.71 ± 5.38 minutes after the first and second injection, respectively. These mean times of sedation induction were not significantly related to age, gender, type of substance used, and type of aggression. After the first and second injection, the shortest time needed of sedation induction was in promethazine group and the longest one was in chlorpromazine group.

Conclusion: Promethazine has the highest speed in creating sedative effects on aggressive patients. None of the studied drugs produced any side effect.

Keywords: Haloperidol, Chlorpromazine, Trifluoperazine, Promethazine, Aggression

Citation: Mousavi SG, Eghtesadi D, Mahaki B. **Comparing the Velocity of Haloperidol, Chlorpromazine, Trifluoperazine, and Promethazine in Sedating of Aggressive Patients.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(526): 500-7.

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

2- Resident, Department of Psychiatry, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

3- Associate Professor, Department of Biostatistics, School of Health, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Delaram Eghtesadi, Email: edelaram@ymail.com

خودکارامدی جنسی و پیشگویی‌کننده‌های آن در زنان مبتلا به Multiple Sclerosis

ویدا قاسمی^۱، معصومه سیمبر^۲، کیتی ازگلی^۳، سید مسعود نبوی^۴، حمید علوی مجد^۵، مریم سادات میرشفایی^۶

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: با توجه به شیوع بالای مشکلات جنسی در زنان مبتلا به Multiple sclerosis (MS)، خودکارامدی جنسی به عنوان یک متغیر تأثیرگذار، نقش مهمی در سلامت جنسی و کیفیت زندگی جنسی این زنان ایفا می‌کند. پژوهش حاضر با هدف تعیین پیشگویی‌کننده‌های خودکارامدی جنسی در زنان مبتلا به MS انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه از نوع توصیفی-تحلیلی بود که در آن ۲۰۰ زن مبتلا به بیماری MS با نمره‌ی شدت ناتوانی کمتر از ۷ بر اساس معیار وضعیت ناتوانی گسترده (Expanded Disability Status Scale یا EDSS) در سال ۱۳۹۷ شرکت نمودند. نمونه‌های مورد نظر از انجمن MS ایران در تهران به روش نمونه‌گیری در دسترس انتخاب شدند. جهت جمع‌آوری اطلاعات و سنجش پیشگویی‌کننده‌های خودکارامدی جنسی در زنان مبتلا به MS، از پرسش‌نامه‌های استاندارد مرتبط استفاده گردید. داده‌ها با استفاده از آمار توصیفی و آزمون‌های ANOVA، Independent t، همبستگی Pearson و Multiple linear regression در نرم‌افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: میانگین سنی شرکت‌کنندگان $5/22 \pm 36/33$ سال و میانگین نمره‌ی خودکارامدی جنسی آن‌ها $7/27 \pm 16/54$ بود. با وارد کردن متغیرهای معنی‌دار حاصل از سنجش ارتباط هر یک از متغیرها به صورت تکی با نمره‌ی خودکارامدی جنسی در مدل Multiple linear regression جهت کنترل مخدوش‌کننده‌ها و سنجش اثر هم‌زمان آن‌ها، مشخص گردید که متغیرهای اختلال عملکرد جنسی ($P = 0/001$)، اضطراب ($P = 0/024$)، استرس ($P = 0/006$) و تعداد دفعات برقراری رابطه‌ی جنسی ($P = 0/013$)، پیشگویی‌کننده‌های نهایی خودکارامدی جنسی در زنان مبتلا به MS بود.

نتیجه‌گیری: اختلال عملکرد جنسی، اضطراب، استرس و تعداد دفعات برقراری رابطه‌ی جنسی، پیشگویی‌کننده‌های خودکارامدی جنسی در زنان مبتلا به MS می‌باشد. بنابراین، در نظر گرفتن متغیرهای مذکور در روند درمان این بیماران، می‌تواند به ارتقای خودکارامدی جنسی و توانمندسازی آنان در زندگی جنسی کمک نماید.

واژگان کلیدی: خودکارامدی، سلامت جنسی، اختلال عملکرد جنسی، Multiple sclerosis، زنان

ارجاع: قاسمی ویدا، سیمبر معصومه، ازگلی کیتی، نبوی سید مسعود، علوی مجد حمید، میرشفایی مریم سادات. خودکارامدی جنسی و پیشگویی‌کننده‌های آن

در زنان مبتلا به Multiple Sclerosis. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۲۶): ۵۱۶-۵۰۸

مقدمه

سنین باروری و بین ۲۰ تا ۴۰ سالگی رخ می‌دهد و شانس ابتلا به آن در زنان ۳ برابر بیشتر از مردان می‌باشد (۱). کشور ایران با شیوع ۲۹/۳ نفر در هر ۱۰۰ هزار نفر، به عنوان کشوری با شیوع بالا و در حال افزایش این بیماری شناخته شده است (۴).

یکی از مشکلات شایع در بیماران مبتلا به MS، شیوع ۴۰ تا ۸۰ درصدی مشکلات جنسی می‌باشد (۵). نتایج یک متاآنالیز انجام

Multiple sclerosis (MS) نوعی اختلال التهابی مزمن، ناتوان‌کننده و از بین برنده‌ی میلین مربوط به سیستم عصبی مرکزی (CNS یا Central nervous system) می‌باشد (۱). از بین رفتن میلین سیستم عصبی در این بیماری، سبب آسیب به اعصاب حسی و حرکتی و اختلال عملکرد اتونومیک می‌شود (۲-۳). بیماری MS اغلب در

- ۱- دانشجوی دکتری تخصصی بهداشت باروری، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده‌ی پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۲- استاد، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده‌ی پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۳- دانشیار، مرکز تحقیقات مامایی و بهداشت باروری، گروه مامایی و بهداشت باروری، دانشکده‌ی پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۴- دانشیار، گروه مغز و علوم شناختی، پژوهشکده زیست‌شناسی و فن‌آوری سلول‌های بنیادی رویان، جهاد دانشگاهی، تهران، ایران
- ۵- استاد، گروه آمار زیستی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
- ۶- گروه روان‌سنجی، دانشکده‌ی روان‌شناسی و علوم تربیتی، دانشگاه علامه طباطبائی، تهران، ایران

Email: msimbar@gmail.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: معصومه سیمبر

جنسی آنان در روند درمان به علت مسایل فرهنگی و تابو بودن صحبت درباره‌ی مشکلات جنسی (۱۶)، بررسی بیشتر در این زمینه ضروری به نظر می‌رسد؛ چرا که آگاهی از عوامل مرتبط با خودکارآمدی جنسی می‌تواند گام رو به جلویی برای طراحی مداخلات ارتقا دهنده‌ی خودکارآمدی و سلامت جنسی در این بیماران باشد. پژوهش حاضر برای اولین بار به صورت جامع و با در نظر گرفتن عوامل متعدد فردی، جسمی، جنسی، روانی و اجتماعی، با هدف بررسی پیشگویی‌کننده‌های خودکارآمدی جنسی در زنان ایرانی مبتلا به MS مراجعه‌کننده به انجمن MS ایران انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه از نوع توصیفی-تحلیلی بود و با هدف تعیین پیشگویی‌کننده‌های خودکارآمدی جنسی در زنان مبتلا به MS از دی تا اسفند سال ۱۳۹۷ در انجمن MS ایران در تهران انجام گردید. پس از تأیید طرح توسط کمیته‌ی اخلاق دانشکده‌ی پرستاری و مامایی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی و کسب اجازه از انجمن MS ایران، محقق جهت جمع‌آوری اطلاعات در انجمن حاضر شد.

حجم نمونه‌ی تحقیق بر اساس فرمول برآورد حجم نمونه برای میانگین یک جامعه با سطح اطمینان ۹۵ درصد، حد اشتباه ۱۵ درصد و $Z = 1/96$ ، حداقل ۱۷۱ نفر محاسبه گردید که با احتساب ریزش نمونه، ۲۰۰ نفر در نظر گرفته شد. مشارکت‌کنندگان پس از توضیح اهداف پژوهش، کسب رضایت‌نامه‌ی آگاهانه و کسب اطمینان از محرمانه ماندن اطلاعات، به روش نمونه‌گیری در دسترس وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود به تحقیق شامل زنان متأهل ۱۸ تا ۵۵ ساله، تأیید تشخیص بیماری توسط نورولوژیست بر اساس معیارهای McDonald، عدم بارداری و یا شیردهی، عدم ابتلا به سایر بیماری‌های مزمن و نمره‌ی شدت ناتوانی کمتر از ۷ بر اساس معیار وضعیت ناتوانی گسترده (Expanded Disability Status Scale یا EDSS) بود. تکمیل ناقص پرسش‌نامه‌ها نیز به عنوان معیار خروج در نظر گرفته شد.

ابزار جمع‌آوری اطلاعات شامل چک‌لیست اطلاعات دموگرافیک و سوابق بیماری فرد، پرسش‌نامه‌ی خودکارآمدی جنسی، پرسش‌نامه‌ی شدت خستگی (Fatigue severity scale یا FSS)، مقیاس ۲۱ سؤالی افسردگی، اضطراب و استرس (۲۱-Depression, Anxiety and Stress Scale یا DASS-۲۱)، پرسش‌نامه‌ی ۱۹ سؤالی صمیمیت و فعالیت جنسی در MS (۱۹-Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire یا MSISQ-۱۹) و نسخه‌ی کوتاه شده‌ی رضایت زناشویی ENRICH (ENRICH Marital Satisfaction Scale یا EMS) بود. چک‌لیست اطلاعات دموگرافیک و سوابق بیماری فرد شامل

شده نشان داد که ۶۲ درصد از زنان ایرانی مبتلا به MS مشکلات جنسی را تجربه می‌کنند (۶). مشکلات جنسی در این بیماران تحت تأثیر عوامل متعددی مانند آسیب مستقیم ناشی از ضایعات عصبی بیماری (نوع اولیه)، آسیب غیر مستقیم عوارض جسمی بیماری (نوع ثانویه) و یا عوامل روانی-اجتماعی ناشی از بیماری (نوع ثالثیه) می‌باشد (۷-۶).

عوامل روانی-اجتماعی (نوع ثالثیه) یکی از اصلی‌ترین و شایع‌ترین عوامل تأثیرگذار بر زندگی جنسی این بیماران محسوب می‌شود (۳) و یکی از مهم‌ترین این عوامل، خودکارآمدی جنسی است (۱). خودکارآمدی جنسی ساختاری چند بعدی دارد و یکی از جنبه‌های خودکارآمدی عمومی به شمار می‌رود (۸) و شامل باور و اعتقاد هر فرد در مورد توانایی خود برای داشتن یک عملکرد جنسی مؤثر و مطلوب، قابل قبول بودن برای شریک جنسی، توانایی مدیریت چالش‌های زندگی جنسی و ارزیابی توانایی و خودکارآمدی خود در مواجهه با مشکلات و چالش‌های زندگی جنسی می‌باشد (۸-۹). اعتماد به نفس جنسی و خودکارآمدی جنسی پایین در افراد مبتلا به بیماری‌های مزمن مانند MS، می‌تواند سبب اشکال در نحوه‌ی مواجهه با مشکلات جنسی و عدم انتخاب یک رفتار صحیح جنسی شود (۱۰).

مشکلات جنسی تأثیر بسیار زیادی بر کیفیت زندگی افراد مبتلا به MS دارد. ماهیت ناتوان‌کننده‌ی بیماری و عوارض جسمی و روانی ناشی از آن، سبب ناتوانی برای مقابله با مشکلات جنسی و عدم داشتن یک زندگی جنسی مطلوب در این زنان می‌گردد (۱۱، ۱). به طور کلی، زندگی جنسی زنان مبتلا به MS تحت تأثیر عواملی مانند آسیب‌های وارد شده به سیستم عصبی، طول مدت ابتلا به بیماری، اختلال عملکرد جنسی، استرس، اضطراب، افسردگی، نارضایتی زناشویی، مشکلات جسمی و خستگی ناشی از بیماری، شدت ناتوانی و عوارض جسمانی و روانی داروها می‌باشد (۷، ۵، ۱). به نظر می‌رسد که این عوامل بر توانایی بیماران برای مقابله با مشکلات جنسی تأثیر می‌گذارد و این ناتوانی در مواجهه با مشکلات جنسی، سبب احساس ناکارآمدی و کاهش اعتماد به نفس در این افراد می‌شود (۱۲-۱۴). کاهش اعتماد به نفس نیز تأثیری منفی بر خودکارآمدی این بیماران جهت مقابله با مشکلات جنسی دارد (۱۲).

با توجه به دانش ما و در بررسی‌های انجام شده توسط تیم تحقیق، مطالعه‌ای در زمینه‌ی بررسی پیشگویی‌کننده‌های خودکارآمدی جنسی در زنان مبتلا به MS یافت نشد. بنابراین، با توجه به شواهد ناکافی در این زمینه و عواملی مانند شیوع بالاتر MS و اختلال عملکرد جنسی ناشی از آن در زنان نسبت به مردان (۱۵)، نقش محوری زنان در روابط زناشویی و مورد غفلت واقع شدن مشکلات

نظر گرفته شد و نمره‌ی بیشتر به معنی شدت بیشتر می‌باشد. نسخه‌ی فارسی مقیاس مذکور توسط صاحبی و همکاران روان‌سنجی شد و پایایی آن با استفاده از ضریب Cronbach's alpha برای زیرمقیاس‌های افسردگی، اضطراب و استرس به ترتیب ۰/۷۷، ۰/۷۸ و ۰/۷۹ به دست آمد (۲۲).

FSS مقیاسی جهت سنجش شدت خستگی می‌باشد که توسط Krupp و همکاران در سال ۱۹۸۹ با هدف سنجش شدت خستگی در بیماران مبتلا به MS طراحی گردید. این ابزار دارای ۹ سؤال است و بیماران بر اساس طیف لیکرت هفت درجه‌ای (از ۱ تا ۷) شدت خستگی خود را مشخص می‌کنند. نمره‌ی کلی بین ۹ تا ۶۳ و نمره‌ی بیشتر نشان دهنده‌ی شدت خستگی بیشتر می‌باشد (۲۳). روایی و پایایی نسخه‌ی فارسی مقیاس FSS توسط عظیمیان و همکاران با استفاده از ضریب Cronbach's alpha، ۰/۹۶ گزارش گردید. همچنین، روایی همگرای آن با پرسش‌نامه‌ی 36-Item Short Form Health Survey (SF-۳۶) مورد تأیید قرار گرفت (۲۴).

مقیاس EMS از ۱۰ سؤال در طیف لیکرت پنج درجه‌ای از کاملاً مخالفم (نمره‌ی صفر) تا کاملاً موافقم (نمره‌ی ۵) تشکیل شده است و در سال ۱۹۹۳ توسط Fower و Olson طراحی و روان‌سنجی شد. هر یک از ۱۰ سؤال رضایت زناشویی در مقیاس مذکور نشان دهنده‌ی هر یک از حیطه‌های رضایت زناشویی نسخه‌ی کامل پرسش‌نامه‌ی ENRICH و دارای اهمیت بیشتری می‌باشد (۲۵). پایایی نسخه‌ی اصلی ۱۰ سؤالی توسط Fower و Olson با استفاده از ضریب Cronbach's alpha، ۰/۸۶ به دست آمد (۲۵). پایایی نسخه‌ی فارسی ۱۰ سؤالی مقیاس EMS نیز توسط علیدوستی و همکاران با استفاده از ضریب Cronbach's alpha، ۰/۷۴ محاسبه و تأیید گردید (۲۶).

به منظور سنجش ارتباط هر یک از متغیرها به صورت تکی با نمره‌ی خودکارآمدی جنسی، از آزمون‌های Independent t و ANOVA و همبستگی Pearson استفاده شد. سپس به منظور سنجش اثر هم‌زمان متغیرها و کنترل مخدوش‌کننده‌ها، متغیرهای معنی‌دار حاصل از سنجش ارتباط تک متغیره وارد مدل Multiple linear regression گردید. در نهایت، داده‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۵ (version 25, IBM Corporation, Armonk, NY) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

میانگین نمره‌ی خودکارآمدی جنسی شرکت‌کنندگان $16/54 \pm 7/27$ (با دامنه‌ی ۱۰-۳۰) بود. همچنین، ۲۱/۵ درصد خودکارآمدی جنسی پایین، ۵۰/۵ درصد خودکارآمدی جنسی متوسط و ۲۸/۰ درصد خودکارآمدی جنسی بالایی داشتند. سایر اطلاعات دموگرافیک و

شامل سن، تحصیلات، تحصیلات همسر، وضعیت اشتغال، وضعیت اقتصادی، تعداد فرزندان، مدت ازدواج و اطلاعات مرتبط با سوابق بیماری و بالینی شامل مدت ابتلا به بیماری، فنوتیپ بیماری (پیش‌رونده-عودکننده، پیش‌رونده‌ی اولیه و پیش‌رونده‌ی ثانویه)، نمره‌ی شدت ناتوانی و تعداد دفعات برقراری رابطه‌ی جنسی در ماه بود. نمره‌ی شدت ناتوانی توسط متخصص مغز و اعصاب، با گرفتن شرح‌حال و انجام معاینه با استفاده از معیار EDSS، از نمره‌ی صفر (معاینه‌ی طبیعی) تا ۱۰ (مرگ) تعیین گردید.

پرسش‌نامه‌ی خودکارآمدی جنسی توسط وزیری و لطفی کاشانی و بر اساس پرسش‌نامه‌ی عمومی خودکارآمدی Schwarzer ساخته شده است. این ابزار شامل ۱۰ سؤال بر اساس طیف لیکرت چهار گزینه‌ای از صفر (اصلاً صحیح نیست) تا ۳ (کاملاً صحیح است) می‌باشد. دامنه‌ی نمره‌ی کلی بین ۱۰ تا ۳۰ و نمره‌ی بالاتر به معنی خودکارآمدی جنسی بالاتر است؛ به طوری که نمره‌ی صفر تا ۱۰ بیانگر خودکارآمدی جنسی پایین، ۱۱ تا ۲۰ نشان دهنده‌ی خودکارآمدی جنسی متوسط و ۲۱ تا ۳۰ بیان‌کننده‌ی خودکارآمدی جنسی بالا می‌باشد. روایی پرسش‌نامه‌ی مذکور با استفاده از اعتبار محتوا و پایایی آن با استفاده از ضریب Cronbach's alpha برابر با ۰/۸۶ تأیید شد (۸). این پرسش‌نامه در مطالعات متعددی مورد استفاده قرار گرفته است (۱۸-۱۷، ۱۰).

به منظور سنجش اختلال عملکرد جنسی، از مقیاس MSISQ-۱۹ استفاده گردید. این پرسش‌نامه برای اولین بار توسط Sanders و همکاران در سال ۲۰۰۰ و با هدف بررسی تأثیر علائم و نشانه‌های بیماری MS بر فعالیت و عملکرد جنسی بیماران طی شش ماه گذشته طراحی شد. ابزار مذکور از ۱۹ سؤال بر اساس طیف لیکرت پنج گزینه‌ای از هرگز (نمره‌ی ۱) تا همیشه (نمره‌ی ۵) تشکیل شده است و اختلال عملکرد جنسی بیماران مبتلا به MS را در سه دسته‌ی اولیه (۵ سؤال)، ثانویه (۹ سؤال) و ثالثیه (۵ سؤال) مورد بررسی قرار می‌دهد. دامنه‌ی نمره‌ی کلی مقیاس بین ۱۹ تا ۹۵ است و نمره‌ی بالاتر اختلال عملکرد جنسی شدیدتر را نشان می‌دهد (۱۹). نسخه‌ی فارسی این پرسش‌نامه توسط محمدی و همکاران روان‌سنجی شد و پایایی آن با استفاده از ضریب Cronbach's alpha، ۰/۹۰ به دست آمد و روایی آن با استفاده از تحلیل عاملی اکتشافی مورد تأیید قرار گرفت (۲۰).

پرسش‌نامه‌ی DASS-۲۱ توسط Lovibond و Lovibond در سال ۱۹۹۵ با ۲۱ سؤال به صورت طیف لیکرت چهار گزینه‌ای از اصلاً (نمره‌ی صفر) تا خیلی زیاد (نمره‌ی ۳) جهت سنجش افسردگی، اضطراب و استرس (هر کدام ۷ سؤال) طراحی گردید (۲۱). دامنه‌ی نمره برای هر کدام از زیرمقیاس‌ها بین صفر تا ۲۱ در

صورت تکی با نمره‌ی خودکارآمدی جنسی در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲. ارتباط متغیرهای جمعیت‌شناختی و بالینی زنان متأهل مبتلا به Multiple sclerosis (MS) با نمره‌ی خودکارآمدی جنسی

متغیر	مقدار P	ضریب آزمون
سن	۰/۰۰۲	$r = -0/221$
مدت ابتلا به بیماری	۰/۳۶۴	$r = -0/065$
مدت ازدواج	۰/۰۰۷	$r = -0/191$
تعداد فرزندان	۰/۰۱۳	$r = -0/176$
تعداد دفعات برقراری مقاربت جنسی در ماه	۰/۰۰۱	$r = 0/418$
نمره‌ی شدت ناتوانی	۰/۰۰۱	$r = -0/562$
اضطراب	۰/۰۰۱	$r = -0/526$
استرس	۰/۰۰۱	$r = 0/602$
افسردگی	۰/۰۰۱	$r = -0/614$
اختلال عملکرد جنسی	۰/۰۰۱	$r = 0/760$
خستگی	۰/۰۰۱	$r = -0/647$
رضایت زناشویی	۰/۰۰۱	$r = 0/574$
سطح تحصیلات	۰/۰۰۳	$F = 4/701$
سطح تحصیلات همسر	۰/۰۵۶	$F = 2/708$
وضعیت اقتصادی	۰/۲۸۲	$F = 1/273$
فوتیپ بیماری	۰/۰۰۱	$F = 12/548$
وضعیت اشتغال	۰/۰۱۰	$t = 2/589$

r = ضریب همبستگی Pearson، t = ضریب آزمون Independent t، F = ضریب ANOVA آزمون

با وارد کردن متغیرهای معنی‌دار حاصل از آنالیز تک متغیره (جدول ۲) در مدل Multiple linear regression جهت کنترل مخدوش‌کننده‌ها و سنجش اثر هم‌زمان آن‌ها، متغیرهای اختلال عملکرد جنسی ($P = 0/001$)، تعداد دفعات برقراری رابطه‌ی جنسی ($P = 0/013$)، اضطراب ($P = 0/024$) و استرس ($P = 0/006$) پیشگویی‌کننده‌های نهایی خودکارآمدی جنسی در زنان متأهل مبتلا به MS گزارش گردید (جدول ۳).

معادله‌ی کلی Regression مطالعه‌ی حاضر بر اساس متغیرهای معنی‌دار در مدل Multiple linear regression به صورت رابطه‌ی ۱ آمده است که در آن عرض از مبدأ (Intercept Constant) برابر با ۳۳/۶۷۳ می‌باشد.

رابطه‌ی ۱ نمره‌ی خودکارآمدی جنسی = $33/673 + 0/243$ (تعداد دفعات برقراری رابطه‌ی جنسی در ماه) - $0/311$ (نمره‌ی استرس) - $0/242$ (نمره‌ی اضطراب) - $0/246$ (نمره‌ی اختلال عملکرد جنسی)

سوابق بیماری و بالینی مشارکت‌کنندگان در جدول ۱ ارایه شده است.

جدول ۱. ویژگی‌های جمعیت‌شناختی و سوابق بیماری و بالینی زنان متأهل مبتلا به Multiple sclerosis (MS)

متغیر	میانگین \pm انحراف معیار
سن (سال)	$36/33 \pm 5/22$
مدت ابتلا به بیماری (سال)	$6/89 \pm 5/07$
تعداد فرزندان	$1/29 \pm 0/84$
مدت ازدواج (سال)	$14/99 \pm 9/21$
تعداد دفعات برقراری مقاربت جنسی در ماه	$5/35 \pm 3/77$
نمره‌ی شدت ناتوانی	$1/97 \pm 1/48$
خستگی	$40/79 \pm 14/82$
اختلال عملکرد جنسی	$44/04 \pm 15/99$
اضطراب	$7/86 \pm 5/45$
استرس	$10/81 \pm 5/32$
افسردگی	$7/46 \pm 5/57$
رضایت زناشویی	$34/87 \pm 9/12$
تعداد (درصد)	
سطح تحصیلات	
ابتدایی	۹ (۴/۵)
راهنمایی	۱۴ (۷/۰)
دبیرستان و دیپلم	۷۰ (۳۵/۰)
دانشگاهی	۱۰۷ (۵۳/۵)
سطح تحصیلات همسر	
ابتدایی	۱۰ (۵/۰)
راهنمایی	۱۵ (۷/۵)
دبیرستان و دیپلم	۶۷ (۳۳/۵)
دانشگاهی	۱۰۸ (۵۴/۰)
وضعیت اشتغال	
شاغل	۵۱ (۲۵/۵)
خانه‌دار	۱۴۹ (۷۴/۵)
وضعیت اقتصادی	
مطلوب	۳۳ (۱۶/۵)
متوسط	۱۲۶ (۶۳/۰)
نامطلوب	۴۱ (۲۰/۵)
فوتیپ بیماری	
پیش‌رونده - عودکننده	۱۶۶ (۸۳)
پیش‌رونده‌ی اولیه	۹ (۴/۵)
پیش‌رونده‌ی ثانویه	۲۵ (۱۲/۵)

نتایج آزمون‌های ANOVA Independent t و همبستگی Pearson برای سنجش ارتباط و همبستگی هر یک از متغیرها به

جدول ۳. پیشگویی‌کننده‌های خودکارآمدی جنسی در زنان مبتلا به MS (Multiple linear regression) بر اساس مدل

متغیر	B	خطای معیار	Beta	مقدار P	فاصله‌ی اطمینان ۹۵ درصد
سطح تحصیلات	-	-	-	-	-
ابتدایی*	-	-	-	-	-
راهنمایی	۱/۳۸۶	۱/۹۵۲	۰/۰۴۹	۰/۴۷۹	(-۲/۴۶۵، ۵/۲۳۷)
دیرستان و دیپلم	۱/۷۶۸	۱/۷۲۴	۰/۱۱۶	۰/۳۰۷	(-۱/۶۳۴، ۵/۱۷۰)
دانشگاهی	۱/۳۹۶	۱/۷۹۰	۰/۰۹۶	۰/۴۳۶	(-۲/۱۳۵، ۴/۹۲۷)
وضعیت اشتغال	-	-	-	-	-
خانه‌دار*	-	-	-	-	-
شاغل	-۲/۰۶۲	۰/۸۴۰	-۰/۱۲۳	۰/۰۵۵	(-۳/۷۱۹، ۰/۴۰۵)
فوتیپ بیماری	-	-	-	-	-
پیش‌رونده-عودکننده*	-	-	-	-	-
پیش‌رونده‌ی اولیه	۱/۹۶۰	۲/۳۰۳	۰/۰۴۶	۰/۳۹۶	(-۲/۵۸۴، ۶/۵۰۳)
پیش‌رونده‌ی ثانویه	۱/۷۲۳	۱/۳۴۹	۰/۰۸۲	۰/۴۳۶	(-۰/۹۳۹، ۴/۳۸۴)
سن بیمار	-۰/۱۴۳	۰/۰۷۷	-۰/۱۴۴	۰/۰۶۴	(-۰/۲۹۴، ۰/۰۰۸)
تعداد فرزندان	۰/۳۳۰	۰/۶۲۱	۰/۰۳۸	۰/۵۹۵	(-۰/۸۹۴، ۱/۵۵۵)
مدت ازدواج	۰/۰۷۶	۰/۰۷۱	۰/۰۹۶	۰/۲۹۰	(-۰/۰۶۵، ۰/۲۱۷)
تعداد دفعات برقراری مقاربت جنسی در ماه	۰/۲۴۳	۰/۰۹۷	۰/۱۲۶	۰/۰۱۳	(۰/۰۵۲، ۰/۴۳۴)
نمره‌ی شدت ناتوانی	-۰/۳۶۶	۰/۴۳۶	-۰/۰۷۵	۰/۴۰۳	(-۱/۲۲۵، ۰/۴۹۴)
خستگی	-۰/۰۳۳	۰/۰۳۷	-۰/۰۶۷	۰/۳۸۲	(-۰/۱۰۷، ۰/۰۴۱)
اختلال عملکرد جنسی	-۰/۲۴۶	۰/۰۳۸	-۰/۵۴۰	۰/۰۰۱	(-۰/۳۲۰، ۰/۰۱۷۱)
اضطراب	-۰/۲۴۲	۰/۱۰۷	-۰/۱۸۱	۰/۰۲۴	(-۰/۴۵۳، ۰/۰۳۲)
استرس	-۰/۳۱۱	۰/۱۱۱	-۰/۲۲۷	۰/۰۰۶	(-۰/۵۳۰، ۰/۰۹۲)
افسردگی	-۰/۰۵۵	۰/۱۱۰	-۰/۰۴۲	۰/۶۱۸	(-۰/۲۷۱، ۰/۱۶۱)
رضایت زناشویی	۰/۰۵۷	۰/۰۵۵	۰/۰۷۲	۰/۲۵۶	(-۰/۰۴۲، ۰/۱۵۶)

سطح مرجع*

بحث

پژوهش حاضر برای اولین بار در ایران و جهان با هدف بررسی تعیین پیشگویی‌کننده‌های خودکارآمدی جنسی در زنان مبتلا به MS انجام شد. بر اساس نتایج آزمون *Multiple linear regression*، متغیرهای اختلال عملکرد جنسی، تعداد دفعات برقراری رابطه‌ی جنسی، اضطراب و استرس پیشگویی‌کننده‌های نهایی خودکارآمدی جنسی در این بیماران می‌باشد.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اختلال عملکرد جنسی یکی از پیشگویی‌کننده‌های خودکارآمدی جنسی در زنان مبتلا به MS بود. بر اساس نتایج مطالعات، اختلال عملکرد جنسی در زنان و مردان مبتلا به این بیماری عارضه‌ی بسیار شایعی می‌باشد (۲۸-۲۷، ۱۱). در پژوهش‌های مختلف، شیوع اختلال عملکرد جنسی ناشی از بیماری MS در زنان بیشتر از مردان عنوان شده است. در تحقیق Celik و همکاران، اختلال برانگیختگی در ۷/۹ زنان و ۱/۱ مردان مبتلا به این بیماری گزارش شد (۱۵). در مطالعه‌ی مزده و جعفری که بر روی

۱۰۳ بیمار مبتلا به MS صورت گرفت، کاهش میل جنسی در ۷۳/۵ درصد زنان و ۲۶/۵ درصد مردان و کاهش ارگاسم در ۷۱/۴ درصد زنان و ۲۸/۶ درصد مردان مبتلا به این بیماری مشاهده شد (۲۹). از طرف دیگر، با توجه به این که شیوع بیماری MS در زنان سه برابر بیشتر از مردان می‌باشد، زنان با احتمال بیشتری در طول زندگی خود با این بیماری و اختلال عملکرد جنسی ناشی از آن روبه‌رو می‌شوند (۱۵، ۳).

مطابق با نتایج برخی پژوهش‌ها، کاهش تعداد دفعات برقراری رابطه‌ی جنسی به دنبال تأثیر منفی بیماری بر عملکرد جنسی، از اولین تغییرات در زندگی جنسی زنان مبتلا به MS می‌باشد (۳۰، ۱۶). عوامل متعددی سبب بروز اختلال عملکرد جنسی و کاهش دفعات برقراری رابطه‌ی جنسی در زنان مبتلا به این بیماری می‌شود که از آن جمله می‌توان به آسیب‌های عصبی وارد شده به طناب نخاعی، شدت ناتوانی، علائم جسمی مانند خستگی، سفتی عضلانی، لرزش، مشکلات ادراکی و روده‌ای و علائم روانی-اجتماعی مانند اضطراب،

فرزندان را تجربه می‌کنند (۱۶، ۱۳، ۷، ۱). همچنین، زنان مبتلا به MS اغلب تصویر ذهنی منفی از خود دارند که سبب بروز اضطراب، افسردگی و کاهش اعتماد به نفس جنسی در آنان می‌شود (۳) و خلق و خوی آنان به شدت تحت تأثیر ادراک آن‌ها از ناتوانی‌شان قرار می‌گیرد (۴۱).

طبق تئوری خودکارآمدی Bandura، یکی از عوامل تأثیرگذار بر خودکارآمدی افراد، پاسخ‌های روانی مانند اضطراب و استرس می‌باشد (۴۲). نتایج تحقیقی که بر روی ۱۲۹ بیمار مبتلا به MS انجام شد، ارتباط منفی و معنی‌داری را بین خودکارآمدی و اضطراب و افسردگی نشان داد (۴۳). در حقیقت، اضطراب و استرس ناشی از بیماری‌های مزمن، سبب کاهش اعتماد به نفس جنسی و در نتیجه، خودکارآمدی جنسی پایین می‌شود و تأثیر مستقیمی بر سلامت جنسی دارد (۴۴). در مطالعه‌ی وزیر و کلوانی نیز ارتباط منفی و معنی‌داری بین اضطراب و خودکارآمدی جنسی مشاهده شد؛ به طوری که با افزایش سطح اضطراب، خودکارآمدی جنسی زنان کاهش یافت (۴۵) که این یافته‌ها با نتایج بررسی حاضر همخوانی داشت.

پژوهش حاضر برای اولین بار در ایران و جهان با هدف بررسی تعیین پیشگویی‌کننده‌های خودکارآمدی جنسی در زنان مبتلا به MS صورت گرفت که از نقاط قوت تحقیق می‌باشد. همچنین، در نظر گرفتن عوامل متعدد فردی، دموگرافیک، روانی، جنسی و جسمی به عنوان عوامل مرتبط با خودکارآمدی جنسی در زنان مبتلا به MS، یکی دیگر از نقاط قوت مطالعه‌ی حاضر به شمار می‌رود. از محدودیت‌های پژوهش می‌توان به این نکته اشاره نمود که داده‌ها تنها از بیماران عضو انجمن MS ایران در تهران جمع‌آوری شد و این امر سبب محدودیت تعمیم‌پذیری نتایج می‌شود. بنابراین، انجام تحقیقات چند مرکزی به منظور افزایش قابلیت تعمیم نتایج پیشنهاد می‌گردد. البته توجه به این نکته ضروری است که انجمن MS ایران یک مرکز رفارال در تهران می‌باشد و بیشتر بیماران برای بهره‌مندی از خدمات رایگان به این مرکز مراجعه می‌کنند. همچنین، مطالعه‌ی حاضر فقط بر روی زنان مبتلا به MS صورت گرفت. انجام پژوهش‌های بیشتر بر روی هر دو جنس زن و مرد و مقایسه‌ی خودکارآمدی جنسی آنان پیشنهاد می‌گردد.

نتایج تحقیق حاضر نشان داد که اختلال عملکرد جنسی، تعداد دفعات برقراری رابطه‌ی جنسی، اضطراب و استرس پیشگویی‌کننده‌های نهایی خودکارآمدی جنسی در زنان مبتلا به MS می‌باشد. با توجه به تأثیر مثبت خودکارآمدی جنسی بر ارتقای سلامت جنسی این زنان، اتخاذ رویکرد جامعی جهت بهبود خودکارآمدی جنسی آنان از طریق آموزش و مشاوره‌های جنسی در روند درمان توسط تیم آموزش دیده به منظور آرایه اطلاعات و آگاهی‌های جنسی، شناسایی نیازهای جنسی و بهبود اختلالات عملکرد جنسی آنان،

استرس، افسردگی و عوارض جانبی داروها اشاره نمود (۳۱، ۷). در تحقیق دهقان نیری و همکاران که بر ۱۸۹ زن مبتلا به MS انجام شد، اختلال عملکرد جنسی با طول مدت مصرف داروها، شدت ناتوانی، افسردگی و خستگی مرتبط بود (۱۱). این عوارض می‌تواند سبب پاسخ جنسی ضعیف همچون کاهش و یا عدم میل جنسی، کاهش برانگیختگی، اختلال در ارگاسم، کاهش حس واژینال، خشکی واژن و درد حین نزدیکی شود (۳). کسب موفقیت‌های جنسی مانند عملکرد جنسی مطلوب با تقویت حس رضایت جنسی و زناشویی، منجر به سطح بالایی از اعتماد به نفس و درک خودکارآمدی جنسی می‌شود و بر عکس اختلال عملکرد جنسی سبب کاهش چشمگیر خودکارآمدی جنسی می‌گردد (۳۴-۳۲).

با توجه به شرایط فرهنگی-اجتماعی ایران، تمکین جنسی همسر وظیفه‌ی شرعی و قانونی زن می‌باشد (۳۵). با توجه به این که بیشتر بیماران مبتلا به MS را زنان جوانی تشکیل می‌دهند که در اوج مسؤلیت‌های جنسی و خانوادگی خود می‌باشند (۳۶)، اختلال عملکرد جنسی و ناتوانی در ایفای صحیح نقش جنسی به دنبال بیماری، می‌تواند سبب بروز نارضایتی زناشویی، ترس از دست دادن همسر، اضطراب، استرس، اعتماد به نفس جنسی پایین و احساس ناکارآمدی و خودکارآمدی جنسی پایین در زنان مبتلا می‌شود (۱۹، ۱۳). با توجه به شیوع بالای اختلال عملکرد جنسی در زنان مبتلا به MS، به نظر می‌رسد که خودکارآمدی جنسی و باور به توانایی مقابله با این مشکلات تأثیرگذار بر زندگی جنسی، یکی از عوامل مؤثر بر بهبود کیفیت زندگی جنسی این افراد می‌باشد (۳۷، ۳۳). همچنین، خودکارآمدی جنسی بالاتر با سازگاری جنسی و فعالیت جنسی بیشتر افراد همراه است (۳۸).

بر اساس نتایج به دست آمده از مطالعه‌ی حاضر، استرس و اضطراب از پیشگویی‌کننده‌های خودکارآمدی جنسی در زنان مبتلا به MS می‌باشد. استرس و اضطراب در این بیماران بسیار رایج است (۱) و با وجود تأثیر بسیار زیادی که این دو عنصر در زندگی جنسی این افراد می‌گذارد، اغلب این علایم در روند درمان بیماران نادیده گرفته می‌شود؛ چرا که پزشکان بیشتر به علایم نورولوژیک بیماری توجه می‌کنند و اختلالات خلقی جزء تست‌های روتین در روند درمان نمی‌باشد (۳۹). نتایج پژوهش دهقانی و همکاران که بر روی ۱۱۰ بیمار مبتلا به MS انجام شد، نشان داد که ۴۶/۴ درصد از این بیماران از استرس شدید و ۱۹/۲ درصد نیز از اضطراب شدید رنج می‌برند (۴۰). این زنان به طور مکرر استرس و اضطراب‌های مزمنی همچون تکرار عوارض در رابطه‌ی جنسی مانند ریزش ادرار حین فعالیت جنسی، بارداری، عدم جذابیت برای همسر، طرد شدن از سوی همسر، بدتر شدن علایم در طول زمان و انتقال بیماری به

بهداشت باروری با کد اخلاق IR.SBMU.PHNM.1396.1003 مصوب دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی می‌باشد. بدین وسیله از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی به جهت حمایت مالی تشکر و قدردانی به عمل می‌آید. همچنین، از انجمن MS ایران و مشارکت‌کنندگانی که در انجام این پژوهش همکاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

آموزش مهارت‌های زندگی مانند مدیریت احساسات و هیجانات، مشاوره‌ها و مداخلات روان‌شناختی جهت کاهش اضطراب و بهبود استرس این بیماران توصیه می‌شود.

تشکر و قدردانی

مطالعه‌ی حاضر برگرفته از پایان‌نامه‌ی مقطع دکتری تخصصی

References

- Bronner G, Elran E, Golomb J, Korczyn AD. Female sexuality in multiple sclerosis: The multidimensional nature of the problem and the intervention. *Acta Neurol Scand* 2010; 121(5): 289-301.
- Marck CH, Jelinek PL, Weiland TJ, Hocking JS, De Livera AM, Taylor KL, et al. Sexual function in multiple sclerosis and associations with demographic, disease and lifestyle characteristics: an international cross-sectional study. *BMC Neurol* 2016; 16(1): 210.
- Orasanu B, Frasure H, Wyman A, Mahajan ST. Sexual dysfunction in patients with multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2013; 2(2): 117-23.
- Azami M, YektaKooshali MH, Shohani M, Khorshidi A, Mahmudi L. Epidemiology of multiple sclerosis in Iran: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2019; 14(4): e0214738.
- Kessler TM, Fowler CJ, Panicker JN. Sexual dysfunction in multiple sclerosis. *Expert Rev Neurother* 2009; 9(3): 341-50.
- Ghasemi V, Simbar M, Ozgoli G, Nabavi S, Alavi Majd H, Mohammad Souri B, et al. The Prevalence of sexual dysfunction in Iranian women with multiple sclerosis: A systematic review and meta-analysis. *Shiraz E Medical Journal* 2019; 20(6): e83490.
- Foley FW, LaRocca NG, Sanders AS, Zemon V. Rehabilitation of intimacy and sexual dysfunction in couples with multiple sclerosis. *Mult Scler* 2001; 7(6): 417-21.
- Vaziri S, Lotfi Kashani F. Study of factor structure, reliability and validity of the sexual self efficacy questionnaire. *Journal of Clinical Psychology Andishe va Raftar* 2019; 8(29): 47-56. [In Persian].
- Sadock BJ, Sadock VA, Ruiz P. Kaplan and Sadock's comprehensive textbook of psychiatry. Philadelphia, PA: Lippincott Williams and Wilkins; 2009.
- Alirezaei S, Ozgoli G, Alavi MH. Evaluation of factors associated with sexual function in infertile women. *Int J Fertil Steril* 2018; 12(2): 125-9.
- Dehghan-Nayeri N, Khakbazan Z, Ghafoori F, Nabavi SM. Sexual dysfunction levels in Iranian women suffering from multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord* 2017; 12: 49-53.
- Mikula P, Nagyova I, Vitkova M, Szilasiova J. Management of multiple sclerosis: the role of coping self-efficacy and self-esteem. *Psychol Health Med* 2018; 23(8): 964-9.
- Yilmaz SD, Gumus H, Odabas FO, Akkurt HE, Yilmaz H. Sexual life of women with multiple sclerosis: a qualitative study. *Int J Sex Health* 2017; 29(2): 147-54.
- Parker G. Disability, caring and marriage: The experience of younger couples when a partner is disabled after marriage. *The British Journal of Social Work* 1993; 23(6): 565-80.
- Celik DB, Poyraz EC, Bingol A, Idiman E, Ozakbas S, Kaya D. Sexual dysfunction in multiple sclerosis: Gender differences. *J Neurol Sci* 2013; 324(1-2): 17-20.
- Dehghan-Nayeri N, Khakbazan Z, Ghafoori F. "Life behind the mask": Sexual life of Iranian women with multiple sclerosis. *Disabil Health J* 2018; 11(2): 274-80.
- Kafaei Atrian M, Mohebbi Dehnavi Z, Kamali Z. the relationship between sexual self-efficacy and sexual function in married women. *Journal of Midwifery and Reproductive Health* 2019; 7(2): 1683-90.
- Alirezaei S, Ozgoli G, Alavi Majd H. Comparison of sexual self-efficacy and sexual function in fertile and infertile women referred to health centers in Mashhad in 1392. *Pejouhandeh* 2014; 19(3):131-6. [In Persian].
- Sanders AS, Foley FW, LaRocca NG, Zemon V. The Multiple Sclerosis Intimacy and Sexuality Questionnaire-19 (MSISQ-19). *Sex Disabil* 2000; 18(1): 3-26.
- Mohammadi K, Rahnama P, Montazeri A, Foley FW. The multiple sclerosis intimacy and sexuality questionnaire-19: Reliability, validity, and factor structure of the Persian version. *J Sex Med* 2014; 11(9): 2225-31.
- Lovibond PF, Lovibond SH. The structure of negative emotional states: Comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behav Res Ther* 1995; 33(3): 335-43.
- Sahebi A, Asghari MJ, Salari RS. Validation of Depression Anxiety and Stress Scale (DASS-21) for an Iranian population. *Developmental Psychology* 2005; 1(4): 36-54. [In Persian].
- Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J, Steinberg AD. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Arch Neurol* 1989; 46(10): 1121-3.
- Azimian M, Shahvarughi Farahani A, Dadkhah A, Fallahpour M, Karimlu M. Fatigue Severity Scale: The psychometric properties of the Persian-version in patients with multiple sclerosis. *Res J Biol Sci* 2009; 4(9): 974-77.
- Fowers B, Olson DH. ENRICH Marital Satisfaction

- Scale: A brief research and clinical tool. *J Fam Psychol* 1993; 7(2): 176-85.
26. Alidousti AA, Nakhaee N, Khanjani N. Reliability and validity of the Persian versions of the ENRICH Marital Satisfaction (Brief version) and Kansas Marital Satisfaction Scales. *Health Develop J* 2015; 4(2): 158-67. [In Persian].
 27. Mohammadi K, Rahnama P, Mohseni SM, Sahraian MA, Montazeri A. Determinants of sexual dysfunction in women with multiple sclerosis. *BMC Neurol* 2013; 13: 83.
 28. Qaderi K, Merghati Khoei E. Sexual problems and quality of life in women with multiple sclerosis. *Sex Disabil* 2014; 32(1): 35-43.
 29. Mazdeh M, Jafari M. Prevalence of bladder and sexual dysfunctions in patients with multiple sclerosis. *J Qazvin Univ Med Sci* 2009; 12(4): 27-32. [In Persian].
 30. Esmail S, Munro B, Gibson N. Couple's experience with multiple sclerosis in the context of their sexual relationship. *Sex Disabil* 2007; 25(4): 163-77.
 31. Guo ZN, He SY, Zhang HL, Wu J, Yang Y. Multiple sclerosis and sexual dysfunction. *Asian J Androl* 2012; 14(4): 530-5.
 32. Hejabi-Haghighi N, Atashpour H, Molaeinezhad M. The relationship between sexual function and sexual self esteem among the women of reproductive age based on body mass index. *J Isfahan Med Sch* 2018; 35(455): 1605-13. [In Persian].
 33. Vaziri S, Lotfi Kashani F, Hosseinian S, Bahram Ghafari S. Sexual efficacy and marital satisfaction. *Journal of Clinical Psychology Andishe va Raftar* 2010; 4(16): 75-81. [In Persian].
 34. Mona LR, Gardos PS, Brown RC. Sexual self views of women with disabilities: The relationship among age-of-onset, nature of disability and sexual self-esteem. *Sex Disabil* 1994; 12(4): 261-77.
 35. Merghati KE, Whelan A, Cohen J. Sharing beliefs: what sexuality means to Muslim Iranian women living in Australia. *Cult Health Sex* 2008; 10(3): 237-48.
 36. Moore LA. Intimacy and multiple sclerosis. *Nurs Clin North Am* 2007; 42(4): 605-19.
 37. Lew-Starowicz M, Rola R. Prevalence of sexual dysfunctions among women with multiple sclerosis. *Sex Disabil* 2013; 31(2): 141-53.
 38. Zimmer-Gembeck MJ. Young females' sexual self-efficacy: associations with personal autonomy and the couple relationship. *Sex Health* 2013; 10(3): 204-10.
 39. Zavoreo I, Grzincic T, Preksavec M, Madzar T, Basic K, V. Sexual Dysfunction and incidence of depression in multiple sclerosis patients. *Acta Clin Croat* 2016; 55(3): 402-6.
 40. Dehghani A, Memarian R. Abundance of stress, anxiety and depression in multiple sclerosis patients. *Alborz Univ Med J* 2013; 2(2): 82-8. [In Persian].
 41. Garfield AC, Lincoln NB. Factors affecting anxiety in multiple sclerosis. *Disabil Rehabil* 2012; 34(24): 2047-52.
 42. Bandura A. Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. *Adv Behav Res Ther* 1978; 1(4): 139-61.
 43. Tan-Kristanto S, Kiropoulos LA. Resilience, self-efficacy, coping styles and depressive and anxiety symptoms in those newly diagnosed with multiple sclerosis. *Psychol Health Med* 2015; 20(6): 635-45.
 44. Merghati-Khoei E, Pirak A, Yazdkhasti M, Rezasoltani P. Sexuality and elderly with chronic diseases: A review of the existing literature. *J Res Med Sci* 2016; 21: 136.
 45. Vaziri S, Kelvani S. Prediction of sexual functioning and sexual self-efficacy in women based on signs and symptoms of behavioral problems. *J Res Behav Sci* 2018; 16(1): 101-7. [In Persian].

Sexual Self-Efficacy and its Predictor Factors in Women with Multiple Sclerosis

Vida Ghasemi¹, Masoumeh Simbar², Giti Ozgoli³, Seyed Massood Nabavi⁴,
Hamid Alavi-Majd⁵, Maryam Sadat Mirshafaei⁶

Original Article

Abstract

Background: Sexual problems are prevalent in women with multiple sclerosis (MS), and sexual self-efficacy as an effective variable plays an important role in sexual health and sexual quality of life of these women. The aim of this study was to determine the predictors of sexual self-efficacy in women with multiple sclerosis.

Methods: This descriptive analytical study was conducted in Tehran, Iran, with participation of 200 women with MS, who referred to the Iranian MS society, had Expanded Disability Status Scale (EDSS) ≤ 7 , and met the inclusion criteria in year 2019; they were selected using convenience sampling method. For data collection and assess the predictor factors of sexual self-efficacy in women with MS, related standard questionnaires were used. Data were analyzed using Pearson correlation coefficient, t-test, one-way ANOVA, and multiple linear regression model via SPSS software.

Findings: The mean age of participants was 36.33 ± 5.22 years, and the mean score of sexual self-efficacy was 16.54 ± 7.27 . After entering the significant variables derived from measuring the relationship between each variable individually with the score of sexual self-efficacy in multiple linear regression model for controlling confounders, sexual dysfunction ($P = 0.001$), anxiety ($P = 0.024$), stress ($P = 0.006$), and the number of sexual intercourse ($P = 0.013$) were significantly predictor factors of sexual self-efficacy in women with MS.

Conclusion: The sexual dysfunction, anxiety, stress, and the number of sexual intercourse significantly predicted sexual self-efficacy in women with MS. Therefore, considering these factors in the treatment process of these patients can help to promote sexual self-efficacy and empower them in sexual life.

Keywords: Self efficacy, Sexual health, Sexual dysfunction, Physiological, Multiple sclerosis, Women

Citation: Ghasemi V, Simbar M, Ozgoli G, Nabavi SM, Alavi-Majd H, Mirshafaei MS. **Sexual Self-Efficacy and its Predictor Factors in Women with Multiple Sclerosis.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(526): 508-16.

1- PhD Candidate of Reproductive Health, Student Research Committee, Department of Midwifery and Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2- Professor, Midwifery and Reproductive Health Research Center, Department of Midwifery and Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3- Associate Professor, Midwifery and Reproductive Health Research Center, Department of Midwifery and Reproductive Health, School of Nursing and Midwifery, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4- Associate Professor, Department of Brain and Cognitive Sciences, Royan Institute for Stem Cell Biology and Technology, Academic Center for Education, Culture and Research (ACECR), Tehran, Iran

5- Professor, Department of Biostatistics, School of Paramedicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6- Department of Psychometrics, School of Psychology and Educational Sciences, Allameh Tabatabaiee University Sciences, Tehran, Iran

Corresponding Author: Masoumeh Simbar, Email: msimbar@gmail.com

Editorial Board (In alphabetical order)

1. **Khosrow Adeli** PhD, Professor of Clinical Biochemistry, University of Toronto, Toronto, Canada; khosrow.adeli@sickkids.ca
2. **Ali Akhavan** MD, Assistant Professor of Radiation Oncology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran ali52akhavan@yahoo.com
3. **Mohammadreza Akhlaghi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; akhlaghi@med.mui.ac.ir
4. **Reza Amin** MD, Professor of Pediatrics, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran; aminr@sums.ac.ir
5. **Babak Amra** MD, Professor of Pulmonology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran amra@med.mui.ac.ir
6. **Saeed A. Jortani** PhD, Professor of Pathology, University of Louisville, Louisville, KY, USA; sajort01@louisville.edu
7. **Reza Bagherian-Sararoudi** PhD, Associate Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; bagherian@med.mui.ac.ir
8. **Majid Barekatin** MD, Professor of Psychiatry, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran barekatin@med.mui.ac.ir
9. **Ken Bassett** MD, PhD, Professor of Therapeutics Initiative, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; bassett@chspr.ubc.ca
10. **Ahmad Chitsaz** MD, Professor of Neurology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; chitsaz@med.mui.ac.ir
11. **Afsoon Emami-Naini** MD, Associate Professor of Nephrology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; af_emami@med.mui.ac.ir
12. **Shahin Emami** Department of Biochemistry, Saint Antoine Hospital, Paris, France; shahin.emami@cgc.edu
13. **Ebrahim Esfandiary** MD, PhD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; esfandiari@med.mui.ac.ir
14. **Ahmad Esmailzadeh** PhD, Professor of Nutrition, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; esmaillzadeh@hlth.mui.ac.ir
15. **Ziba Farajzadegan** MD, Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; farajzadegan@med.mui.ac.ir
16. **Aziz Gahari** MD, Professor Plastic Surgery, University of British Columbia, Vancouver, BC, Canada; aziz.ghahary@ubc.ca
17. **Jafar Golshahi** MD, Associate Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; golshahi@med.mui.ac.ir
18. **Mostafa Hashemi** MD, Associate Professor of Otolaryngology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mostafahashemi60@gmail.com
19. **Saied Morteza Heidari** MD, Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m_heidari@med.mui.ac.ir
20. **Ali Hekmatnia** MD, Professor of Radiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; hekmatnia@med.mui.ac.ir
21. **Fariba Iraj** MD, Professor of Dermatology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; iraji@med.mui.ac.ir
22. **Faramarz Ismail-Beigi** MD, PhD, Professor of Endocrinology, University Hospitals Cleveland Medical Center, Cleveland, OH, USA; faramarz.ismail-beigi@case.edu
23. **Roya Kelishadi** MD, Professor of Pediatrics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; kelishadi@med.mui.ac.ir
24. **Behnaz Khani** MD, Associate Professor of Obstetrics and Gynecology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; khani@med.mui.ac.ir
25. **Majid Kheirollahi** PhD, Associate Professor of Genetics and Molecular Biology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mkheirollahi@med.mui.ac.ir
26. **Parvin Mahzouni** MD, Professor of Pathology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mahzouni@med.mui.ac.ir
27. **Marjan Mansourian** PhD, Assistant Professor of Epidemiology and Biostatistics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; j_mansourian@hlth.mui.ac.ir
28. **Mohammad Mardani** MD, Professor of Medical Anatomy, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; mardani@med.mui.ac.ir
29. **Mehdi Modarres-Zadeh** MD, Professor of Ophthalmology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; mmodarres51@yahoo.com
30. **Etie Moghisi** MD, Associate Professor of Endocrinology, Marina Diabetes and Endocrinology Center, Marina del Rey, CA, USA; emoghissi@gmail.com
31. **Mohammadreza Nourbakhsh** PhD, Professor of Physiotherapy, North Georgia College, Dahlonega, GA, USA; reza.nourbakhsh@ung.edu
32. **Farzin Pourfarzad** PhD, Department of Cell Biology and Genetics, Erasmus University MC Rotterdam, The Netherlands; f.pourfarzad@erasmusmc.nl
33. **Masoud Pourmoghaddas** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m_pourmoghadas@med.mui.ac.ir
34. **Maryam Radahmadi** PhD, Associate Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; m_radahmadi@med.mui.ac.ir
35. **Hassan Razmj** MD, Professor of Ophthalmology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; razmj@med.mui.ac.ir
36. **Reza Rouzbahani** MD, Assistant Professor of Community Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; rouzbahani@med.mui.ac.ir
37. **Masih Saboori** MD, Professor of Neurosurgery, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; saboori@edc.mui.ac.ir
38. **Mohammad Reza Safavi** MD, Associate Professor of Anesthesiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; safavi@med.mui.ac.ir
39. **Rasoul Salehi** PhD, Assistant Professor of Genetics, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; r_salehi@med.mui.ac.ir
40. **Mansour Sholevar** MD, Professor of Cardiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; sholevar@med.mui.ac.ir
41. **Mohammadreza Sharifi** MD, PhD, Professor of Physiology, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran; sharifi@med.mui.ac.ir
42. **Masoud Soheilian** MD, Professor of Ophthalmology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran; masoud_soheilian@yahoo.com



JOURNAL OF ISFAHAN MEDICAL SCHOOL

Vol. 37, No. 526, 2nd Week July 2019

Isfahan University of Medical Sciences

Chairman: **Saied Morteza Heidari MD**

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

Editor-in-Chief: **Reza Khadivi MD**

Owner:

Isfahan University of Medical Sciences
Email: publications@mui.ac.ir

Office:

P.O. Box 81744-176, Isfahan, Iran
Tel/fax: +98 31 37922291
Email: jims@med.mui.ac.ir
Website: <http://jims.mui.ac.ir>

Executive Manager: Ali Moradi, Office Secretary: Golnaz Rajabi

Publisher:

Vesnu Publications

Email: farapublications@gmail.com
<http://farapub.com>

Tel/fax: +98 31 32224382
Circulation: 500

This journal is indexed in the following international indexers

- 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

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

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