

مقایسه اثر دولوکستین با گاباپنتین در درمان نوروپاتی محیطی ناشی از دیابت: یک کار آزمایی بالینی

بیژن فروغ^۱، مهدی ابراهیمی^۲، *زهرا میرشاکلی^۳، لبت مجیدی^۴، فاطمه قضایی^۵، مریم اسماعیلی جمکرانی^۶، علی احمدی^۷، مجید خامسی^۸، معصومه کریمی^۹، محمدرضا معتمد^{۱۰}، فاطمه باقری^{۱۱}

چکیده

مقدمه: نوروپاتی دیابتی یکی از شایع‌ترین عوارض میکروواسکولار دیابت است. گاباپنتین و دولوکستین از جمله داروهایی است که در درمان درد ناشی از نوروپاتی دیابتی به کار رفته است. مطالعه حاضر به منظور مقایسه اثر دولوکستین با گاباپنتین در درمان نوروپاتی محیطی ناشی از دیابت طراحی و انجام پذیرفت.

روش بررسی: ۳۴ بیمار ۴۰ تا ۷۰ ساله مبتلا به نوروپاتی دیابتی به طور تصادفی در دو گروه درمان با دولوکستین و گاباپنتین قرار گرفته و به مدت ۴۵ روز تحت درمان دارویی قرار گرفتند. بیماران قبل و بعد از درمان از نظر شدت درد با استفاده از مقیاس عددی-دیداری، میزان گلوکز و روی سرم ارزیابی شدند.

یافته‌ها: در هر دو گروه دولوکستین و گاباپنتین اختلاف آماری معناداری در میانگین میزان کاهش قند خون، شدت درد و همین‌طور افزایش میزان روی سرم در پایان مطالعه نسبت به ابتدای آن مشاهده شد ($P < 0/05$). در تحلیل بین گروهی داده‌ها از نظر میانگین میزان کاهش قند خون بین دو گروه اختلاف آماری معناداری وجود نداشت، اما گروه دولوکستین از نظر افزایش میزان روی سرم و کاهش شدت درد، بهبودی معناداری را نسبت به گروه گاباپنتین نشان داد ($P < 0/05$).

بحث و نتیجه‌گیری: تجویز دولوکستین به منظور کاهش دردهای نوروپاتی در بیماران دچار دیابت مؤثرتر از گاباپنتین است؛ چرا که دولوکستین تأثیر بهتری نسبت به افزایش روی سرم را سبب می‌شود. با توجه به قیمت بالای دولوکستین می‌توان توصیه کرد در مرحله اول گاباپنتین در درمان نوروپاتی دیابتی تجویز گردد و در صورت عدم پاسخ کافی از دولوکستین استفاده شود.

کلمات کلیدی: نوروپاتی دیابتی، درد، دولوکستین، گاباپنتین

فصلنامه علمی پژوهشی ابن سینا / اداره بهداشت، امداد و درمان نهجا

تاریخ پذیرش: ۹۳/۶/۱۰

تاریخ دریافت: ۹۳/۴/۱۶

(مؤلف مسئول)

۱. استاد، تهران، ایران، دانشگاه علوم پزشکی ایران،

دپارتمان طب فیزیکی و توانبخشی

۲. دانشجوی داروسازی، تهران، ایران، دانشگاه آزاد اسلامی

واحد علوم پزشکی

۳. رزیدنت طب فیزیکی و توانبخشی، تهران، ایران،

دانشگاه علوم پزشکی ایران، دپارتمان طب فیزیکی و

توانبخشی

zohrehmirshaki@yahoo.com

۴. استادیار، تهران، ایران، دانشگاه علوم پزشکی آجا،

دپارتمان بیوشیمی

۵. دانشیار، تهران، ایران، دانشگاه علوم پزشکی ایران،

دپارتمان مغز و اعصاب

۶. کارشناس، تهران، ایران، دانشگاه آزاد اسلامی واحد

علوم پزشکی، دپارتمان فیزیولوژی

روش بررسی

مقدمه

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی بر روی بیماران دیابتی مراجعه کننده به انستیتو غدد بیمارستان فیروزگر انجام شد. بیماران پس از اثبات تشخیص دیابت در صورت وجود علائم مشکوک، به کلینیک طب فیزیکی و توانبخشی بیمارستان فیروزگر جهت بررسی از نظر نوروپاتی ارجاع شدند. در این کلینیک تست‌های بالینی شامل منوفیلامنت، تمایز حسی بین دو نقطه، رفلکس‌های وتری عمقی و بررسی حس ارتعاش و تست پاراکلینیک نوار عصب و عضله جهت تأیید نوروپاتی دیابتی انجام شد.

بیماران ۴۰ تا ۷۰ ساله که نوروپاتی دیابتی آنها تأیید شد پس از اخذ رضایت آگاهانه وارد طرح شدند. معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماری‌های قلبی و عروقی همراه، عدم همکاری بیمار در زمینه مصرف دارو و انجام آزمایش‌ها بود. سپس بیماران پرسشنامه مربوط به اطلاعات فردی شامل سن، جنس، شغل، مدت زمان ابتلا به دیابت، علائم بالینی و داروهای مصرفی را تکمیل کردند. همچنین شدت درد توسط بیمار با استفاده از مقیاس عددی-دیداری^۱ تعیین شد. از همه بیماران روز بعد به صورت ناشتا نمونه خون جهت بررسی هموگلوبین گلیکولیزه و یک نمونه جهت گلوکز و روی، سرم گرفته شد. بیماران به صورت تصادفی به دو گروه دارو درمانی با دولوکستین و گاباپنتین تخصیص داده شدند و ۴۵ روز تحت درمان دارویی قرار گرفتند. در گروه اول کپسول دولوکستین ۳۰ میلی گرم دوبار در روز و در گروه دوم ۳۰۰ میلی گرم کپسول گاباپنتین سه بار در روز تجویز شد.

در طی مطالعه از بیماران خواسته شد که داروها را به طور منظم مصرف کنند و از داروهای دیگر به غیر از داروهای کنترل کننده قند خون استفاده نکنند و در صورت مشاهده هرگونه عارضه پژوهشگران را مطلع کنند.

پس از ۴۵ روز تمامی بیماران از نظر شدت درد بر اساس

دیابت قندی از معضلات مهم سلامت جامعه جهانی است که شیوعی بین ۵-۸٪ در نقاط مختلف ایران دارد. نوروپاتی دیابتی یکی از شایع‌ترین عوارض میکروواسکولار دیابت است. پلی نوروپاتی قرینه شایع‌ترین نوع نوروپاتی دیابتی است که موجب ناتوانی قابل ملاحظه‌ای می‌شود [۱]. درد شدید، کاهش و فقدان حس و افزایش خطر ایجاد زخم و آمپوتاسیون پا از عوارض نوروپاتی دیابتی است. بروز پلی نوروپاتی در بیماران دیابتی ۵-۱۰٪ است [۲].

درد نوروپاتیک، دردی است که به علت یک ضایعه اولیه یا اختلال عملکرد در سیستم عصبی ایجاد می‌شود و اغلب مرتبط با نوروپاتی محیطی ناشی از دیابت است. علامت اصلی پلی نوروپاتی محیطی دیابتی، درد سوزشی در اندام‌های تحتانی است که اغلب بیش از سه ماه طول می‌کشد. در حال حاضر هیچ درمان ثابت شده‌ای برای برگرداندن عملکرد طبیعی عصبی وجود ندارد. بنابراین درمان‌های دارویی اغلب با هدف کنترل درد انجام می‌شوند. داروهای ضد درد ساده می‌توانند بهبودی کوتاه مدت و نسبی ایجاد کنند، اما برای کنترل دراز مدت درد نوروپاتیک نیاز به داروهای اختصاصی وجود دارد. انواع داروهای ضد افسردگی و ضد تشنج از قبیل ضدافسردگی‌های سه حلقه‌ای، گاباپنتین، پره گابالین و دولوکستین در درمان درد ناشی از نوروپاتی دیابتی به کار رفته است. گاباپنتین در اروپا برای درمان درد نوروپاتیک و در ایالات متحده برای درمان نورالژی پس از زونا (نوع خاصی از درد نوروپاتیک) مورد تأیید قرار گرفته است. دولوکستین یک مهارکننده بازجذب سروتونین و نور اپینفرین بوده که در اروپا و ایالات متحده برای درمان پلی نوروپاتی دیابتی تأیید شده است [۳]. هدف از این مطالعه مقایسه اثر ضد درد دولوکستین با گاباپنتین در درمان نوروپاتی محیطی ناشی از دیابت بود.

1. VAS: Visual Analogue Scale

جدول ۱- مشخصات دموگرافیک و بالینی بیماران قبل از مداخله

متغیر	گاباپنتین	دولوکستین	P
سن	۵۹±۶/۱	۶۰/۱۸±۴/۷	۰/۳۸۹
جنس زن	۱۴(۸۲/۴)	۹(۵۲/۹)	۰/۰۷۱
مرد	۳(۱۷/۶)	۸(۴۷/۱)	
Hb A1c	۶/۱±۱/۱۳	۶/۳±۰/۹۸	۰/۶۸۴
مدت بیماری	۱۱/۹۴±۳/۸	۱۲/۵۳±۴/۴	۰/۴۰۵
شدت درد	۶±۱/۸۳	۶/۵۹±۱/۲۲	۰/۴۱۸

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است.

شدت درد اختلاف معنادار آماری وجود نداشت. (جدول ۱)

در آنالیز درون گروهی متغیرهای بررسی شده در هر دو گروه دولوکستین و گاباپنتین اختلاف آماری معنادار در میانگین میزان کاهش قند خون و شدت درد و همینطور افزایش میزان

ویژگی‌های بالینی

(جدول ۲)

در تحلیل بین گروهی داده‌ها از نظر میانگین میزان کاهش قند خون بین دو گروه اختلاف آماری معناداری وجود نداشت اما گروه دولوکستین از نظر افزایش میزان روی سرم و کاهش شدت درد اختلاف آماری معناداری را نسبت به گروه گاباپنتین نشان داد. (جدول ۳)

جدول ۳- مقایسه میانگین اختلاف میزان قند خون، روی سرم و شدت درد قبل و بعد از مداخله بین دو گروه درمانی

متغیر	دولوکستین	گاباپنتین	مقدار P
گلوکز سرم (mg/dl)	-۱۱،۲۹±۱۱،۹۹	-۱۵،۳۱±۲۴،۴۷	۱
روی سرم (ppm)	۲،۹۸±۲،۲۳	۰،۷۷±۱،۸۰	۰/۰۰۴
شدت درد	۴/۰۳±۱/۶۷	۲/۶±۰/۰۹	۰/۰۰۵

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است.

بحث و نتیجه گیری

نوروپاتی دیابتی اختلال ناهمگن و پیچیده‌ای است که شامل طیف وسیعی از ناهنجاری‌ها می‌باشد؛ این ناهنجاری سیستم اعصاب محیطی و اتونوم را تحت تأثیر قرار می‌دهد و منجر به مرگ و میر قابل توجهی می‌شود. علاوه بر این، نوروپاتی دیابتی عارضه‌ای است که بیش از یک سوم بیماران دیابتی را درگیر می‌نماید و کیفیت زندگی آنها را تحت تأثیر قرار

مقیاس عددی-دیداری و سطح سرمی روی و گلوکز مورد ارزیابی قرار گرفتند. داده‌های به دست آمده از طریق نرم افزار آماری SPSS آنالیز شد. جهت تعیین ارتباط متغیرها از آزمون کای اسکوار، فیشر استفاده شد. جهت داده‌های دارای توزیع نرمال از آزمون تی و آزمون آنوا یک طرفه و جهت داده‌های با توزیع غیرنرمال از آزمون‌های غیرپارامتریک نظیر من ویتنی و کروسکال-والیس استفاده شد و مقادیر P مساوی یا کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

۴۰ بیمار دیابتی مبتلا به نوروپاتی محیطی وارد مطالعه شدند که به صورت تصادفی به دو گروه درمانی دولوکستین (۲۰ بیمار) و گاباپنتین (۲۰ بیمار) تقسیم شدند. از هر گروه درمانی ۳ بیمار به علت ایجاد عوارض دارو، عدم پیگیری و عدم مصرف منظم دارو از مطالعه خارج شدند و تنها ۱۷ بیمار در هر گروه مورد ارزیابی قرار گرفت.

در ابتدای مطالعه در دو گروه مورد بررسی از نظر مشخصات فردی و همچنین میزان هموگلوبین گلیکولیزه، مدت بیماری و

جدول ۲- مقایسه میزان گلوکز خون، روی سرم و شدت درد قبل و بعد از مداخله به تفکیک گروه درمانی

متغیر	دولوکستین		گاباپنتین	
	قبل از درمان	پس از درمان	قبل از درمان	پس از درمان
روی سرم (ppm)	۹/۳۴±۰/۹۳	۱۲/۲۸±۲/۹۲	۰/۰۰۱	۰/۰۲۶
گلوکز سرم (mg/dl)	۱۸۲±۴۷/۵۸	۱۷۰±۴۴/۷۲	۰/۰۰۳	۰/۰۰۸
شدت درد	۶/۵۹±۱/۲۲	۲/۵۶±۱/۵۰	۰/۰۰۱	

داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار ارائه شده است.

می‌دهد [۴]. درد نوروپاتی همچنان یکی از چالش برانگیزترین سندرم‌های درد به‌شمار می‌آید که در ۸ تا ۲۶٪ بیماران دیابتی یافت می‌شود. این گونه دردهای نوروپاتی اثرات اساسی بر کیفیت زندگی دارند و منجر به اختلالاتی در خواب و شیوه زندگی بیمار شوند. علاوه بر این درد نوروپاتی معمولاً به درستی تشخیص داده نمی‌شود و با ناخوشی بالایی همراه است. هدف از درمان نوروپاتی دیابتی پیشگیری از پیشرفت و کاهش علائم بیماری است. اما حتی با استفاده از روش‌های استاندارد درمانی بندرت بیش از ۵۰٪ بیماران تسکین می‌یابند و اکثر بیماران از درد رنج می‌برند [۵].

در این پژوهش مقایسه اثر دو داروی گاباپنتین و دولوکستین برای دردهای نوروپاتی انجام شد. داروی گاباپنتین یک داروی ضد تشنج است که به‌منظور تسکین دردهای نورالژی استفاده می‌شود. دولوکستین در درمان افسردگی، اختلالات ناشی از استرس و درد استفاده می‌شود. بررسی ما نشان داد که میزان قند خون بیماران دچار نوروپاتی پس از دریافت هر یک از داروهای گاباپنتین یا دولوکستین به میزان قابل توجهی کاهش یافته است. علت کاهش قند خون در مصرف این داروها کاملاً آشکار نیست. شاید توجه بیشتر بیمار به سلامتی و رژیم غذایی کنترل شده و استفاده منظم‌تر از داروها موجب کاهش قند خون می‌شود یا اینکه خود دارو به نحوی تأثیر مثبت بر کاهش قند خون داشته است که بررسی این امر نیازمند انجام مطالعات بیشتری است که هدف این مطالعه نبوده است.

یکی از عوامل دخیل در پاتوژنز دیابت تغییر میزان روی سرم است. در این مطالعه نشان داده شد که میزان روی سرم پس از دریافت داروی گاباپنتین و دولوکستین به‌طور معنی‌داری افزایش می‌یابد و این میزان افزایش پس از دریافت دولوکستین به‌طور معنی‌داری با میزان افزایش روی پس از دریافت گاباپنتین تفاوت دارد. بر اساس مطالعه انجام شده توسط لاریجانی و همکاران در سال ۲۰۰۷، میانگین روی سرم در افراد دیابتی دچار زخم پا و بدون زخم پا به‌طور قابل توجهی

متفاوت بود [۶].

در یک مطالعه دوسوکور انجام شده در بنگلادش در سال ۲۰۰۵ افزایش میزان روی به‌طور قابل توجهی در بیماران دچار نوروپاتی دیابتی دریافت کننده سولفات روی در مقایسه با بیماران دریافت کننده دارونما باعث کنترل قند خون و همین‌طور بهبود نوروپاتی بوده است [۷].

به‌نظر می‌رسد داروی دولوکستین با القا و تحریک مکانیسم‌هایی می‌تواند منجر به افزایش روی سرم گردد که این افزایش روی به نوبه خود می‌تواند بر روند پاتوژنز بیماری یا بهبود آن مؤثر باشد. در مطالعات انجام شده میزان روی در بیماران نوروپاتی دیابتی کاهش داشته است و با تجویز روی می‌توان از بروز نوروپاتی محیطی جلوگیری نمود [۸].

از نظر ارزیابی میزان درد بیماران با استفاده از مقیاس عددی-دیداری آنالیز داده‌ها نشان داد که کاهش میزان درد در گروه مصرف کننده دولوکستین به‌طور معناداری بیشتر بوده است.

در مطالعه انجام شده توسط سیمپسون^۱ و همکاران در سال ۲۰۰۱ اثربخشی تجویز گاباپنتین در درمان نوروپاتی محیطی نشان داده شده است [۹].

مطالعات متعددی به بررسی اثربخشی دولوکستین و مقایسه آن با داروهای دیگر پرداختند. مطالعه متا آنالیز انجام شده در سال ۲۰۰۹ نشان داد که دولوکستین اثربخشی قابل مقایسه‌ای جهت درمان درد نوروپاتی، با داروهای دیگر از جمله پره‌گابالین و گاباپنتین دارد [۳].

مطالعه انجام شده توسط واسن^۲ و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان داد که دولوکستین به خوبی توسط اکثر بیماران تحمل می‌شود و صرف نظر از سن بیمار این دارو برای درمان درد نوروپاتی دیابتی مؤثر است [۱۰].

دیگر مطالعه انجام شده توسط کاج داسز^۳ و همکاران در

1. Simpson

2. Wasan

3. Kajdasz

در بیماران دچار دیابت مؤثرتر از گاباپنتین است؛ چرا که دولوکستین تأثیر بهتری در افزایش میزان روی سرم داشته است و این افزایش، ۴ برابر میزانی است که گاباپنتین، ایجاد می‌کند و همان‌طور که گفته شد افزایش میزان روی در بهبود نوروپاتی نقش مهمی ایفا می‌کند. ولی در کشور ما به دلیل عدم پوشش بیمه و قیمت بالای آن استقبال کافی از این دارو نمی‌شود. قیمت داروی دولوکستین بسیار بالاتر از گاباپنتین است، بنابراین به کارگیری دولوکستین در خط اول درمان دارویی نوروپاتی عجلولانه است و به نظر می‌رسد در مرحله اول گاباپنتین در درمان نوروپاتی دیابتی تجویز گردد و در صورت عدم پاسخ کافی از دولوکستین استفاده شود.

سال ۲۰۰۷ در امریکا نشان داد که دولوکستین داروی مؤثر برای درمان درد نوروپاتی است که به کمک آن می‌توان به خوبی دردهای نوروپاتی را کنترل نمود [۱۱].
بر اساس مطالعه انجام شده در انگلستان در سال ۲۰۰۸ استفاده از دولوکستین به منظور بهبود دردهای نوروپاتیک مؤثر و مقرون به صرفه است [۱۲].
مطالعه انجام شده توسط پریتچت و همکاران در سال ۲۰۰۷ نشان داد که دریافت ۶۰ میلی‌گرم دولوکستین در بیماران با نوروپاتی دیابتی پاسخ درمانی مناسبی ایجاد می‌کند و این پاسخ در مراحل اولیه درمان رخ می‌دهد [۱۳].
به‌طور کلی با توجه به یافته‌های این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که تجویز دولوکستین به منظور کاهش دردهای نوروپاتی

References

1. Booya F, Bandarian F, Larijani B, Pajouhi M, Nooraei M, Lotfi J. Potential risk factors for diabetic neuropathy: a case control study. *BMC neurology*. 2005;5(1):24.
2. Hunt D. Using evidence in practice: foot care in diabetes. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* 2002;31(3):603-611.
3. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, Simon D, Said G, Le TK, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC neurology*. 2009;9(1):6.
4. Veves A, Backonja M, Malik RA. Painful diabetic neuropathy: epidemiology, natural history, early diagnosis, and treatment options. *Pain medicine*. 2008;9(6):660-674.
5. Ziegler D. Painful diabetic neuropathy: treatment and future aspects. *Diabetes. Metab. Res. Rev.* 2008;24(S1):S52-S57.
6. Larijani B, Shooshtarizadeh P, Mosaffa N, Heshmat R. Polymorphonuclear leucocyte respiratory burst activity correlates with serum zinc level in type 2 diabetic patients with foot ulcers. *Br. J. Biomed. Sci.* 2007;64(1):13.
7. Hayee M, Mohammad Q, Haque A. Diabetic neuropathy and zinc therapy. *Bangladesh Med. Res. Council. Bull.* 2005;31(2):62.
8. Wang J, Song Y, Elsharif L, Song Z, Zhou G, Prabhu SD, et al. Cardiac metallothionein induction plays the major role in the prevention of diabetic cardiomyopathy by zinc supplementation. *Circulation*. 2006;113(4):544-554.
9. Simpson DA. Gabapentin and venlafaxine for the treatment of painful diabetic neuropathy. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2001;3(2):53-62.
10. Wasan AD, Ossanna MJ, Raskin J, Wernicke JF, Robinson MJ, Hall JA, et al. Safety and efficacy of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in older patients. *Current drug safety*. 2009;4(1):22-29.
11. Kajdasz DK, Iyengar S, Desai D, Backonja M-M, Farrar JT, Fishbain DA, et al. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: evidence-based findings from post hoc analysis of three multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group studies. *Clin. Ther.* 2007;29(11):2536-2546.
12. Beard S, McCrink L, Le T, Garcia-Cebrian A, Monz B, Malik R. Cost effectiveness of duloxetine in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain in the UK*. *Current Medical Research and Opinion*®. 2007;24(2):385-399.
13. Pritchett YL, McCarberg BH, Watkin JG, Robinson MJ. Duloxetine for the management of diabetic peripheral neuropathic pain: response profile. *Pain Medicine*. 2007;8(5):397-409.

Comparing the effect of duloxetine with gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathy: A randomized clinical trial

Forogh B, Ebrahimi M, *Mirshekari Z, Majidi L, Ghazai F, Esmaili Jamkarani M, Ahmadi A, Khamesi M, Karami M, Motamed MR, Bagheri F

Abstract

Background: Diabetic neuropathy is the most common micro-vascular complications of diabetes. The drugs including gabapentin and duloxetine are often used for the treatment of pain associated with diabetic neuropathy. This study aimed to compare the efficacy of duloxetine and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathy.

Materials and methods: Totally, 34 patients aged 40 to 70 with diabetic neuropathy were randomly divided into two groups treated with duloxetine and gabapentin and received medical treatment for 45 days. Patients were evaluated for pain before and after treatment using visual analog scale, and also their serum glucose and zinc levels were measured.

Results: In both groups statistically significant reduction in mean blood glucose, pain scale, as well as an increase in serum zinc levels at the end of the study was observed compared to baseline. There was no significant difference between the two groups for the mean decrease in blood sugar, but the increase in duloxetine group showed significant improvement compared to gabapentin in increase serum zinc levels and reducing pain.

Conclusion: The use of duloxetine in patients with diabetic neuropathic pain is more effective than gabapentin because duloxetine causes a better increase in the serum zinc. Due to the high price of duloxetine in the treatment of diabetic neuropathy, gabapentin administration can be recommended during the first phase of disease and duloxetine can be used in poor and/or insufficient response.

Keywords: Diabetic Neuropathy, Pain, Duloxetine, Gabapentin

1. Professor, Department of physical medicine and rehabilitation, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2. Pharmacy student, Islamic Azad University, Tehran medical branch, Tehran, Iran

3. Resident of physical medicine and rehabilitation, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (* Corresponding Author)

4. Assistant Professor, Department of Biochemistry, AJA University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5. Associate Professor, Department of Neurology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

6. Physiologist, Department of physiology, Islamic Azad University, Tehran medical branch, Tehran, Iran