



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

JOURNAL OF
ISFAHAN MEDICAL SCHOOL



شماره استاندارد بین المللی: ۷۵۹۵-۱۰۲۷
شماره استاندارد آن لاین: ۸۵۴X-۱۷۳۵

هفته نامه

سال سی و هفتم / شماره ۵۴۹ / هفته اول دی ۱۳۹۸

Print ISSN: 1027-7595
Online ISSN: 1735-854x

Weekly Vol. 37, No. 549, 1st Week, January 2020

مقاله های پژوهشی

- ۱۲۰۰ بررسی تأثیر پیش گیرانه‌ی کتامین و متادون عضلانی بر بی‌دردی بعد از اعمال جراحی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک
غلامرضا خلیلی، علیرضا بابایی زاده
- ۱۲۰۶ اثر تعاملی تمرین هوازی و مکمل یاری ال-کارتنیتین بر آپلین بافت قلبی و مقاومت به انسولین Rat های مبتلا به دیابت
سرحد آقایی، ناصر بهپور، صدیقه حسین پور دلاور، حسن صفی‌خانی، محمد جلیلووند
- ۱۲۱۳ تأثیر هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر بیان ژن پروتئین‌های N-cadherin و β -catenin در بطن چپ قلب موش ها
معصومه اسدی، حسن متین‌همایی، فرشاد غزالیان

Original Articles

- The Preventive Effect of Intramuscular Ketamine and Methadone on Postoperative Pain after Laparoscopic Cholecystectomy 1205
Gholamreza Khalili, Alireza Babaeizadeh
- Interactive Effect of Aerobic Training and L-Carnitine Supplementation on Cardiac Tissue Apelin and Insulin Resistance in Diabetic Rats 1212
Sarhad Aghaie, Naser Behpoor, Sedigheh Hosseinpour-Delavar, Hasan Safikhani, Mohamad Jalilvand
- The Effect of Eight Weeks of Moderate Intensity Aerobic Training on the Left Ventricle of the Rat's Heart ... 1219
Masoumeh Asadi, Hasan Matin-Homaei, Farshad Ghazalian



مجله دانشکده پزشکی اصفهان

سال سی و هشتم، شماره (۵۴۹)، بهمنه اول دی ماه ۱۳۹۸

صاحب امتیاز:

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی استان اصفهان

سر دبیر افتخاری: دکتر رویا کلیشادی

مدیر مسؤؤل: دکتر سید مرتضی حیدری

سر دبیر: دکتر رضا خدیوی

ناشر:

انتشارات وسنا (فرزاتگان راداندیش)
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 عادل‌لی	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) 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 کننده‌ی 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 پایان‌نامه

نام خانوادگی نویسنده (فاصله) حرف اول نام کوچک نویسنده (.) عنوان پایان‌نامه (فاصله) [مقطع پایان‌نامه] (.) 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 مسؤؤل

ارسال می‌گردد که لازم است در کوتاه‌ترین زمان تغییرات مورد نظر مجله انجام داده، از طریق وبسایت مجله ارسال نماید.

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

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

- پس از انتشار، نسخه‌ای برای نویسنده مسؤؤل ارسال نخواهد شد و شماره‌های مجله از طریق سایت برای نویسندگان و خوانندگان قابل دسترسی می‌باشد.

- ملاحظات اخلاقی: این ملاحظات باید در بخش روش‌ها اشاره گردند. اخذ رضایت‌نامه از کلیه‌ی 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 کننده‌ی 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، حق‌الزحمه، مواد و تجهیزات از دانشگاه‌ها، سازمان‌ها، نهادها، شرکت‌ها و سایر منابع که انتشار یافته‌های مطالعه می‌تواند به آنها سود یا زیان برساند را اعلام نمایند.

فهرست مطالب

مقاله‌های پژوهشی

- ۱۲۰۰..... بررسی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی کتامین و متادون عضلانی بر بی‌دردی بعد از اعمال جراحی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک
غلامرضا خلیلی، علیرضا بابایی‌زاده
- ۱۲۰۶..... اثر تعاملی تمرین هوازی و مکمل‌یاری ال-کارنیتین بر آپلین بافت قلبی و مقاومت به انسولین Rat‌های مبتلا به دیابت
سرحد آفایی، ناصر بهپور، صدیقه حسین‌پور دل‌اور، حسن صفی‌خانی، محمد جلیلووند
- ۱۲۱۳..... تأثیر هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر بیان ژن پروتئین‌های N-cadherin و β -catenin در بطن چپ قلب موش‌ها
معصومه اسدی، حسن متین‌همایی، فرشاد غزالیان

بررسی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی کتامین و متادون عضلانی بر بی‌دردی بعد از اعمال جراحی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک

غلامرضا خلیلی^۱، علیرضا بابایی‌زاده^۲

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: درد بعد از عمل جراحی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، یکی از شایع‌ترین عوارض این عمل جراحی می‌باشد. به منظور کنترل این درد، به طور معمول از داروهای آنالژزیک استفاده می‌شود. بنابراین، با توجه به اهمیت این موضوع، مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی کتامین و متادون عضلانی بر بی‌دردی بعد از اعمال جراحی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک انجام شد.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سو کور، ۹۰ بیمار کاندیدای عمل جراحی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک وارد مطالعه شدند. سپس، بیماران به سه گروه به صورت تصادفی تقسیم شدند. گروه اول، ۱/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین، گروه دوم ۰/۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم متادون و گروه شاهد، نرمال سالین به صورت عضلانی قبل از عمل دریافت کردند. تغییرات همودینامیک، درد بعد از عمل، نیاز به داروی ضد درد و عوارض ناشی از عمل در گروه‌ها مورد بررسی قرار گرفت.

یافته‌ها: بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری بر اساس تغییرات همودینامیک، عوارض بعد از عمل و میزان نیاز به داروی ضد درد وجود نداشت ($P > 0/05$)، اما بین گروه‌ها، اختلاف معنی‌داری بر اساس میزان درد بعد از عمل وجود داشت؛ به طوری که درد بعد از عمل به ترتیب در گروه‌های متادون، کتامین و شاهد کمتر بود ($P < 0/001$).

نتیجه‌گیری: دو داروی کتامین و متادون در کاهش پیش‌گیرانه‌ی درد بعد از عمل جراحی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک مؤثر می‌باشند، اما تأثیر داروی متادون بیشتر از کتامین بود. همچنین، استفاده از این دو دارو با تغییرات همودینامیک و عوارض بعد از عمل همراهی نداشت.

واژگان کلیدی: درد بعد از عمل، کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، کتامین، متادون

ارجاع: خلیلی غلامرضا، بابایی‌زاده علیرضا. بررسی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی کتامین و متادون عضلانی بر بی‌دردی بعد از اعمال جراحی

کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۹): ۱۲۰۰-۱۲۰۵

مقدمه

جراحی، یکی از مهم‌ترین فرایندهای هر عمل جراحی می‌باشد که باید به بهترین نحو انجام گیرد. با این که عمل‌های لاپاراسکوپیک درد و ناتوانی کمتری به همراه دارند، اما طی مطالعات، بیشتر بیماران پس از عمل جراحی کله‌سیستکتومی دچار نوعی درد به صورت حاد می‌شوند که شدت متوسط تا شدیدی دارد و تمایل بیماران را برای مصرف داروهای آنالژزیک از جمله اپیونیدها را افزایش می‌دهد (۴-۲). اثر Pre-emptive، روشی است که از به وجود آمدن حس آوران درد در سیستم عصبی جلوگیری می‌کند و موجب بی‌دردی بعد از عمل می‌شود (۵). از جمله داروهایی که اثر Pre-emptive دارند، می‌توان به آنتاگونیست‌های NMDA (N-Methyl-d-aspartic acid) مثل کتامین اشاره نمود که در سال‌های اخیر توجه زیادی را به خود جلب

عمل جراحی کله‌سیستکتومی، یکی از شایع‌ترین اعمال جراحی می‌باشد که به صورت روزانه تحت شرایط متفاوت از جمله کله‌سیستیت حاد و مزمن، تومور کیسه‌ی صفرا، پارگی کیسه در اثر وارد شدن تروما، ناهنجاری‌های مادرزادی و از همه شایع‌تر سنگ صفرا، در بیمارستان‌ها انجام می‌شود و طی آن کیسه‌ی صفرای بیمار خارج می‌گردد (۱). این عمل جراحی، به دو صورت لاپاراتومی یا عمل جراحی باز و لاپاراسکوپیک انجام می‌شود که امروزه، از آن جایی که طی عمل لاپاراسکوپیک بیمار متحمل ترومای کمتری می‌شود، نوع لاپاراسکوپیک بهترین روش انجام این نوع عمل جراحی محسوب می‌شود (۲-۱). کنترل درد حین و پس از انجام اعمال

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات بیهوشی و مراقبت‌های ویژه و گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

۲- دانشجوی پزشکی، کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

مخدرها نظیر متادون را داشتند. در صورتی که مدت زمان عمل جراحی بیش از دو ساعت طول می‌کشید، یا نیاز به تغییر روش جراحی به لاپاراتومی بود، یا نیاز به تزریق خون به بیمار و یا تغییر نوع روش بیهوشی بود، بیمار از مطالعه خارج می‌شد.

در ابتدا، اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس و وزن بیماران ثبت شد. بعد از در نظر گرفتن شرایط ورود به مطالعه و ورود بیماران به مطالعه، بیماران به صورت تصادفی به سه گروه مساوی کتامین، متادون و شاهد تقسیم شدند. جهت تقسیم تصادفی بیماران به این سه گروه، از نرم‌افزار Random allocation software استفاده شد. قابل ذکر است که فردی که تصادفی سازی بیماران با استفاده از نرم‌افزار را انجام داد، از روند اجرای مطالعه آگاهی نداشت. در گروه کتامین، مقدار ۱/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین، در گروه متادون، مقدار ۰/۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم متادون به صورت عضلانی و در گروه شاهد معادل حجم داروی دو گروه به صورت عضلانی نرمال‌سالین بعد از القای بیهوشی و قبل از شروع عمل تجویز شد.

روش کورسازی به این صورت بود که فرد تزریق کننده‌ی دارو با فرد جمع‌آوری کننده‌ی اطلاعات متفاوت بودند. ضمن این که روش بیهوشی در سه گروه و نوع داروهای مصرفی به طور کامل مشابه بود. قبل از عمل، یک نوبت و در حین عمل جراحی علایم حیاتی شامل تعداد ضربان قلب، فشار خون سیستولی و دیاستولی و متوسط شریانی و درصد اشباع اکسیژن شریانی هر ۱۰ دقیقه تا پایان عمل ثبت شد. بعد از اتمام عمل و ورود بیمار به ریکاوری و از زمان صفر که بیمار قادر به بیان شدت درد خود بر اساس معیار دیداری سنجش (با طیف نمرات ۰-۱۰ VAS یا Visual analog scale شدت درد) بود و ۳۰ و ۶۰ دقیقه بعد، شدت درد بیمار ارزیابی و در پرسش‌نامه VAS ثبت و بعد از انتقال بیمار به بخش در ساعات ۴، ۶، ۱۲ و ۲۴، بیمار بالاتر از VAS بیمار چک شد و در صورتی که ۳ بود، پتیدین به میزان ۰/۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم برای بیمار به صورت (تجویز می‌شد و نیاز بیماران به داروی مخدر (Intravenous) IV ثبت گردید. مدت زمان خروج لوله‌ی تراشه که از زمان قطع داروی بیهوشی تا خروج لوله‌ی تراشه بود، در هر بیمار اندازه‌گیری و در پرسش‌نامه ثبت شد و همچنین، مدت زمان اقامت در ریکاوری که از زمان ورود بیمار به ریکاوری تا زمان ترخیص بیمار بر اساس محاسبه و در پرسش‌نامه ثبت شد. Aldrete score در پایان، عوارض شامل تهوع، استفراغ، توهم، سرگیجه و سردرد نیز در هر بیمار در پرسش‌نامه ثبت شد. قابل ذکر است فرد تجویز کننده‌ی دارو، شخص واکاوی کننده‌ی اطلاعات آماری و جمع‌آوری کننده‌ی اطلاعات، از نوع گروه‌ها مطلع نبودند و توسط مجری طرح کورسازی شده بودند.

کرده است. کتامین در میان داروهای ضد درد و بیهوشی عملکرد مناسبی داشته است؛ به خصوص این که رفلکس gag را سرکوب نمی‌کند. علاوه بر این، کتامین دارای عوارضی نیز می‌باشد که از جمله‌ی آن‌ها، می‌توان به توهم‌زا بودن و حتی ایجاد دلیریوم اشاره نمود (۶-۷). مطالعات مختلفی اثر داخل وریدی آنتاگونیست‌های NMDA را بر روی درد بعد از اعمال جراحی بررسی و نتایج متفاوتی را گزارش نموده‌اند که البته می‌تواند به دلیل تفاوت در نوع اعمال جراحی و تفاوت در میزان درد و میزان دریافت داروهای ضد درد باشد (۸، ۵). داروی دیگری که دارای اثرات Pre-emptive می‌باشد، متادون است. متادون، یک داروی اپیوئیدی است که بیشتر به خاطر اثر طولانی آن در بی‌دردی و در افرادی که سوء مصرف مواد مخدر دارند، استفاده می‌شود. از جمله عوارض متادون، می‌توان به آرام‌بخشی، دپرفشن تنفسی، تهوع و استفراغ اشاره نمود که باعث شده‌اند استفاده از این دارو بعد از اعمال جراحی تا حدودی محدود شود، اما مطالعات متفاوتی اثر ضد دردی متادون را بعد از عمل‌های جراحی بررسی کرده‌اند که نتایج خوبی به همراه داشته است (۹).

با وجود روش‌های متفاوت و داروهای گوناگون در اعمال اثر آنالژزیک بعد از اعمال جراحی، هنوز محققین و درمانگران داروی واحدی را توصیه نمی‌کنند و از آن جایی که مطالعات مختلفی بر روی اثر داروهای کتامین و متادون بر روی درد بعد از عمل انجام شده است، اما تا کنون پژوهشی انجام نشده است که اثر این دو دارو را بر روی درد پس از عمل کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپی با یکدیگر مقایسه نماید. هدف از انجام مطالعه‌ی حاضر، بررسی تأثیر پیش‌گیرانه‌ی کتامین و متادون عضلانی بر کنترل درد بعد از عمل جراحی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپی بود.

روش‌ها

در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی با کد IRCT20190127042511N1 و کد اخلاقی JR.med.rec.1397.876، به صورت دو سو کور و تصادفی تعداد ۹۰ بیمار کاندیدای عمل جراحی کله‌سیستکتومی به روش لاپاراسکوپی در سال‌های ۹۶-۱۳۹۴ در مراکز آموزشی-درمانی الزهرا (س) و آیت‌اله کاشانی با دریافت رضایت آگاهانه شرکت کردند. نمونه‌گیری در این بیماران به روش ساده (Convenience) با توجه به معیارهای ورود و خروج مطالعه انجام گرفت.

معیارهای ورود به مطالعه شامل بیماران کاندیدای عمل جراحی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپی، درجات بیهوشی I یا II بر اساس معیارهای American society of Anesthesiologists (ASA) و محدوده‌ی سنی ۷۵-۱۸ سال بود. همچنین، معیارهای عدم ورود به مطالعه، شامل بیمارانی بود که سابقه‌ی اعتیاد به بنزودیازپین‌ها یا

جدول ۱. اطلاعات دموگرافیک بیماران در گروه‌های مورد مطالعه (n = ۳۰ در تمام گروه‌ها)

متغیر	گروه کتامین	گروه متادون	گروه شاهد	مقدار P
جنس	مرد	۱۴ (۴۶/۷)	۱۲ (۴۰/۰)	۰/۵۸۰
	زن	۱۶ (۵۳/۳)	۱۸ (۶۰/۰)	
	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	
سن (سال)	۵۷/۴۳ ± ۹/۷۸	۵۹/۰۱ ± ۱۲/۵۰	۵۸/۴۶ ± ۱۵/۷۷	۰/۸۹۰
وزن (کیلوگرم)	۷۶/۶۳ ± ۱۱/۱۷	۷۴/۶۰ ± ۱۰/۷۴	۷۴/۳۱ ± ۱۰/۴۷	۰/۶۶۰

خون متوسط شریانی، تعداد ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن در گروه‌ها در زمان‌های قبل از عمل، حین عمل (هر ۱۰ دقیقه) و بعد از عمل ثبت شد. بر اساس آزمون Repeated measures ANOVA. تغییرات فشار خون سیستول و دیاستول، فشار خون متوسط شریانی، تعداد ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن در گروه‌ها در فواصل زمانی مختلف (قبل، حین و بعد از عمل) معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۱$). همچنین، بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری بر اساس تعداد ضربان قلب در زمان ۱۰ دقیقه حین عمل وجود داشت ($P = ۰/۰۱۰$)، اما بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری بر اساس فشار خون سیستول و دیاستول، فشار خون متوسط شریانی، تعداد ضربان قلب و درصد اشباع اکسیژن در فواصل زمانی مختلف دیگر وجود نداشت ($P > ۰/۰۵۰$).
نمره‌ی درد بعد از عمل یا VAS در زمان‌های صفر، ۳۰ و ۶۰ دقیقه، ۴، ۶، ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل بررسی شد. بر اساس این معیار، درد بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری بر اساس VAS در فواصل زمانی ابتدا، ۳۰ و ۶۰ دقیقه و ۴ و ۶ ساعت بعد از عمل وجود داشت ($P < ۰/۰۰۱$)؛ به طوری که میزان درد بعد از عمل به ترتیب در گروه متادون و سپس، گروه کتامین و شاهد کمتر بود، اما بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری بر اساس VAS در مدت زمان ۱۲ و ۲۴ ساعت بعد از عمل وجود نداشت ($P > ۰/۰۵۰$) (جدول ۲). بر اساس آزمون Repeated measures ANOVA. تغییرات VAS در فواصل زمانی مختلف در سه گروه معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۱$).

واکاوی آماری: حجم نمونه‌ی این مطالعه، با در نظر گرفتن ضریب اطمینان ۹۵ درصد و ضریب توان آزمون ۸۰ درصد، و با در نظر گرفتن انحراف معیار مطالعه ۱ و اختلاف میانگین نمره‌ی VAS با توجه به مطالعات قبلی، تعداد ۳۰ نفر برای هر گروه برآورد شد. تمام داده‌های این مطالعه وارد نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۲۲ (version 22, IBM Corporation, Armonk, NY) شد و داده‌های کمی به صورت میانگین و انحراف معیار و داده‌های کیفی به صورت فراوانی یا درصد فراوانی محاسبه شد. به منظور مقایسه‌ی گروه‌ها با توجه به داده‌های کیفی، از آزمون χ^2 و با توجه به داده‌های کمی از آزمون One-way ANOVA استفاده شد. همچنین، برای بررسی تغییرات داده‌های کمی در فواصل زمانی مختلف، از آزمون Repeated measures ANOVA، آزمون‌های درون گروهی Greenhouse geisser و بین گروهی Mauchly's استفاده شد. $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه، بیماران در سه گروه مساوی کتامین (۱۴ مرد و ۱۶ زن)، متادون (۱۶ مرد و ۱۴ زن) و شاهد (۱۲ مرد و ۱۸ زن) وارد تحقیق شدند. بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری بر اساس سن، جنس و وزن وجود نداشت ($P > ۰/۰۵۰$). اطلاعات دموگرافیک بیماران در جدول ۱ آمده است. علائم حیاتی بیماران شامل فشار خون سیستول و دیاستول، فشار

جدول ۲. نمره‌ی درد بعد از عمل بیماران در فواصل زمانی مختلف در گروه‌های مورد مطالعه

نمره‌ی درد VAS	گروه کتامین	گروه متادون	گروه شاهد	مقدار P
ابتدا (دقیقه‌ی صفر)	۳/۱۳ ± ۱/۲۲	۲/۲۰ ± ۰/۸۸	۵/۳۳ ± ۱/۱۲	< ۰/۰۰۱
۳۰ دقیقه بعد	۲/۵۰ ± ۱/۱۹	۲/۲۰ ± ۰/۸۴	۴/۴۶ ± ۰/۹۹	< ۰/۰۰۱
۶۰ دقیقه بعد	۲/۱۶ ± ۱/۰۵	۱/۷۰ ± ۰/۷۹	۳/۷۰ ± ۱/۲۶	< ۰/۰۰۱
۴ ساعت بعد	۱/۸۳ ± ۱/۰۵	۱/۱۶ ± ۰/۶۴	۲/۶۰ ± ۱/۱۳	< ۰/۰۰۱
۶ ساعت بعد	۱/۳۰ ± ۰/۹۵	۰/۶۶ ± ۰/۶۷	۲/۰۶ ± ۱/۱۷	< ۰/۰۰۱
۱۲ ساعت بعد	۰/۹۳ ± ۰/۷۸	۰/۶۳ ± ۰/۶۱	۰/۰۱ ± ۰/۸۴	۰/۱۴۰
۲۴ ساعت بعد	۰/۵۰ ± ۰/۵۷	۰/۳۳ ± ۰/۴۷	۰/۴۸ ± ۰/۷۳	۰/۵۰۰

VAS: Visual analog scale

جدول ۳. متغیرهای مدت زمان ریکاوری و خروج لوله‌ی تراشه، نیاز داشتن به داروی ضد درد و عوارض بعد از عمل در گروه‌های مورد مطالعه

مقدار P	گروه شاهد	گروه متادون	گروه کتامین	متغیر
	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	میانگین \pm انحراف معیار	
< ۰/۰۰۱	۱/۴۰ \pm ۰/۳۲	۱/۲۹ \pm ۰/۲۴	۱/۷۶ \pm ۰/۵۵	مدت زمان ریکاوری (ساعت)
۰/۰۰۲	۲۱/۱۶ \pm ۱۲/۲۹	۱۸/۶۶ \pm ۷/۸۷	۱۲/۷۶ \pm ۵/۲۳	خروج لوله (دقیقه)
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
۰/۱۰۰	۱۲ (۴۰/۰)	۵ (۱۶/۷)	۷ (۲۳/۳)	نیاز داشتن به داروی ضد درد
۰/۷۱۰	۴ (۱۳/۳)	۶ (۲۰/۰)	۴ (۱۳/۳)	تهوع و استفراغ
۰/۱۸۰	۲ (۶/۷)	۴ (۱۳/۳)	۷ (۲۳/۳)	سرگیجه و توهم
۰/۹۰۰	۳ (۱۰/۰)	۴ (۱۳/۳)	۴ (۱۳/۳)	سردرد

عوارض جانبی و یا تغییرات همودینامیک در این عمل جراحی است (۱۲). قابل ذکر است که در مطالعه‌ی حاضر نیز اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها بر اساس عوارض جانبی و اطلاعات همودینامیک بیماران وجود نداشت. در مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سو کور تصادفی، غیر همسو با مطالعه‌ی حاضر، که توسط Moro و همکاران (۱۳) بر روی ۱۵۵ بیمار کاندیدای عمل کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک انجام گرفت، دو مقدار کتامین ۰/۲ و ۰/۴ میلی‌گرم/کیلوگرم و دارونما مورد مقایسه قرار گرفت و اختلاف معنی‌داری بین گروه‌ها بر اساس نمره‌ی پرسش‌نامه‌ی کیفیت ریکاوری و عوارض بعد از عمل وجود نداشت و در نتیجه‌گیری این مطالعه، به این اشاره شد که استفاده از مقدار کم کتامین پس از بیهوشی، کیفیت ریکاوری پس از عمل جراحی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک را بهبود نمی‌بخشد.

در مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی انجام شده توسط Murphy و همکاران (۱۴) که به بررسی اثر متادون بر جلوگیری از درد بعد از عمل در بیماران تحت عمل جراحی قلب پرداختند، به این نتیجه رسیدند که تجویز متادون حین عمل، باعث کاهش نیاز به داروی ضد درد بعد از عمل (مورفین)، اصلاح نمره‌ی درد و کنترل آسان‌تر درد بیماران می‌شود. در یک مطالعه‌ی دیگر که قسمتی از نتایج آن مشابه نتایج مطالعه‌ی حاضر بود، متادون باعث کاهش نیاز به داروی ضد درد و درد بعد از عمل جراحی آرتروپلاستی کامل هیپ می‌شد و نسبت به داروی مورفین در کنترل درد قوی‌تر بود (۱۵).

همچنین، در سایر جراحی‌ها مانند جراحی ستون فقرات، متادون در کاهش درد بعد از عمل مؤثر بوده است (۹). در برخی مطالعات، به تزریق داخل مفصلی متادون برای درد بعد از عمل اشاره شده است. Stewart و همکاران، در مطالعه‌ی خود به این نتیجه رسیدند که تزریق داخل مفصلی متادون برای بیماران که تحت عمل جراحی ترمیم رباط صلیبی قدامی قرار گرفتند، تأثیری بر کاهش یا اصلاح درد بعد از عمل ندارد (۱۶). در یک مطالعه که به بررسی و مقایسه‌ی کلونیدین و متادون به صورت داخل وریدی حین عمل

بین گروه‌ها، اختلاف معنی‌داری بر اساس مدت زمان ریکاوری و خروج لوله‌ی تراشه وجود داشت ($P < ۰/۰۵۰$)؛ به طوری که مدت زمان ریکاوری در گروه متادون کمتر از سایر گروه‌ها و مدت زمان خروج لوله در گروه کتامین کمتر از سایر گروه‌ها بود. بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری بر اساس نیاز داشتن به داروی ضد درد بعد از عمل وجود نداشت ($P = ۰/۱۰۰$). همچنین، بین گروه‌ها اختلاف معنی‌داری بر اساس عوارض بعد از عمل مانند تهوع و استفراغ ($P = ۰/۷۱۰$)، سرگیجه و توهم ($P = ۰/۱۸۰$) و سردرد ($P = ۰/۹۰۰$) وجود نداشت (جدول ۳).

بحث

طبق نتایج مطالعه‌ی حاضر، استفاده از کتامین و متادون قبل از عمل کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک باعث کاهش معنی‌دار درد بعد از عمل شده بود که این درد در گروه متادون، بیشتر سرکوب شده بود. با این که نیاز به داروی ضد درد در گروه‌های کتامین و متادون کمتر از گروه شاهد بود، اما این اختلاف معنی‌دار نبود. همچنین، استفاده از متادون باعث کاهش مدت زمان ریکاوری و استفاده از کتامین باعث کاهش معنی‌دار مدت زمان خروج لوله‌ی تراشه شده بود. قابل ذکر است یک بیمار در گروه متادون و یک بیمار در گروه شاهد از مطالعه خارج شدند. استفاده از کتامین به منظور کاهش درد بعد از عمل جراحی کله‌سیستکتومی در مطالعات زیادی بررسی شده است؛ به طوری که در مطالعات متآنالیز انجام شده توسط Ye و همکاران (۱۰) و نیز Zhu و همکاران (۱۱) که با تعدادی از نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو بود، چنین نتیجه‌گیری شد که استفاده از کتامین قبل از عمل جراحی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک، باعث کاهش معنی‌دار درد بعد از عمل و نیاز به داروی ضد درد می‌شود. همچنین، در مطالعه‌ی دیگری، نقش کتامین را به عنوان یک عامل پیش‌گیرانه برای درد بعد از عمل و نیاز به داروی ضد درد در عمل جراحی کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک در نظر گرفته شد و همچنین، در این مطالعه نشان داده شد که مقدار پایین‌تر از ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین بدون هیچ گونه

باعث کاهش طول مدت ریکاوری شد. از محدودیت‌های مطالعه‌ی حاضر، می‌توان به تعداد کم نمونه‌ها اشاره کرد. برای اثبات نتایج این مطالعه، به مطالعات مشابه دیگر در آینده نیاز است.

تشکر و قدردانی

این مقاله، برگرفته از پایان‌نامه‌ی دکتری حرفه‌ای پزشکی عمومی است که با کد ۳۹۶۸۵۳ در معاونت پژوهشی دانشکده‌ی پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان به تصویب رسیده است.

کله‌سیستکتومی لاپاراسکوپیک پرداخته شده بود، تأثیر متادون بر کاهش درد بعد از عمل بیشتر از کلونیدین بود (۱۷). نتیجه‌گیری نهایی این‌که دو داروی متادون و کتامین، تأثیر پیش‌گیرانه‌ی زیادی در کاهش درد بعد از عمل و نیاز به داروی ضد درد دارند، اما تأثیر داروی متادون در کاهش درد بعد از عمل بهتر از کتامین بود. همچنین، این دو دارو باعث تغییرات همودینامیک و عوارض جانبی نشدند. علاوه بر موارد پیش‌گفته، استفاده از کتامین باعث کاهش طول مدت خروج لوله‌ی تراشه و استفاده از متادون

References

1. Navarra G, Pozza E, Occhionorelli S, Carcoforo P, Donini I. One-wound laparoscopic cholecystectomy. *Br J Surg* 1997; 84(5): 695.
2. Harboe KM, Bardram L. The quality of cholecystectomy in Denmark: Outcome and risk factors for 20,307 patients from the national database. *Surg Endosc* 2011; 25(5): 1630-41.
3. Donatsky AM, Bjerrum F, Gogenur I. Surgical techniques to minimize shoulder pain after laparoscopic cholecystectomy. A systematic review. *Surg Endosc* 2013; 27(7): 2275-82.
4. Ingelmo PM, Bucciero M, Somaini M, Sahillioglu E, Garbagnati A, Charton A, et al. Intraperitoneal nebulization of ropivacaine for pain control after laparoscopic cholecystectomy: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Br J Anaesth* 2013; 110(5): 800-6.
5. Ong CK, Lirk P, Seymour RA, Jenkins BJ. The efficacy of preemptive analgesia for acute postoperative pain management: a meta-analysis. *Anesth Analg* 2005; 100(3): 757-73, table.
6. Dullenkopf A, Muller R, Dillmann F, Wiedemeier P, Hegi TR, Gautschi S. An intraoperative pre-incision single dose of intravenous ketamine does not have an effect on postoperative analgesic requirements under clinical conditions. *Anaesth Intensive Care* 2009; 37(5): 753-7.
7. Schnabel A, Poepping DM, Kranke P, Zahn PK, Pogatzki-Zahn EM. Efficacy and adverse effects of ketamine as an additive for paediatric caudal anaesthesia: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Br J Anaesth* 2011; 107(4): 601-11.
8. Carstensen M, Moller AM. Adding ketamine to morphine for intravenous patient-controlled analgesia for acute postoperative pain: A qualitative review of randomized trials. *Br J Anaesth* 2010; 104(4): 401-6.
9. Gottschalk A, Durieux ME, Nemergut EC. Intraoperative methadone improves postoperative pain control in patients undergoing complex spine surgery. *Anesth Analg* 2011; 112(1): 218-23.
10. Ye F, Wu Y, Zhou C. Effect of intravenous ketamine for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2017; 96(51): e9147.
11. Zhu J, Xie H, Zhang L, Chang L, Chen P. Efficiency and safety of ketamine for pain relief after laparoscopic cholecystectomy: A meta-analysis from randomized controlled trials. *Int J Surg* 2018; 49: 1-9.
12. Singh H, Kundra S, Singh RM, Grewal A, Kaul TK, Sood D. Preemptive analgesia with ketamine for laparoscopic cholecystectomy. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol* 2013; 29(4): 478-84.
13. Moro ET, Feitosa IMPS, de Oliveira RG, Saraiva GFP, Rosalino R, Marossi VP, et al. Ketamine does not enhance the quality of recovery following laparoscopic cholecystectomy: A randomized controlled trial. *Acta Anaesthesiol Scand* 2017; 61(7): 740-8.
14. Murphy GS, Szokol JW, Avram MJ, Greenberg SB, Marymont JH, Shear T, et al. Intraoperative methadone for the prevention of postoperative pain: A randomized, double-blinded clinical trial in cardiac surgical patients. *Anesthesiology* 2015; 122(5): 1112-22.
15. Neto JO, Machado MD, de Almeida CM, Scomarim HA, Posso IP, Ashmawi HA. Methadone patient-controlled analgesia for postoperative pain: a randomized, controlled, double-blind study. *J Anesth* 2014; 28(4): 505-10.
16. Stewart DJ, Lambert EW, Stack KM, Pellegrini J, Unger DV, Hood RJ. The effect of intra-articular methadone on postoperative pain following anterior cruciate ligament reconstruction. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87(1): 140-4.
17. Simoni RF, Cangiani LM, Pereira AM, Abreu MP, Cangiani LH, Zemi G. Efficacy of intraoperative methadone and clonidine in pain control in the immediate postoperative period after the use of remifentanyl. *Rev Bras Anesthesiol* 2009; 59(4): 421-30. [In Portuguese].

The Preventive Effect of Intramuscular Ketamine and Methadone on Postoperative Pain after Laparoscopic Cholecystectomy

Gholamreza Khalili¹, Alireza Babaeizadeh²

Original Article

Abstract

Background: The postoperative pain is one of the most common complications of laparoscopic cholecystectomy. To control this pain, analgesic drugs are commonly used. Therefore, considering the importance of this issue, the aim of this study was to determine the effect of pre-emptive intramuscular ketamine and methadone on postoperative pain after laparoscopic cholecystectomy.

Methods: In this double-blind clinical trial study, 90 patients undergoing laparoscopic cholecystectomy were included. Then, the patients were randomly divided into three equal groups. Preoperatively, the first group received 1.5 mg/kg ketamine, the second group received 0.15 mg/kg methadone, and the third group received normal saline intramuscularly. Hemodynamic changes, postoperative pain, rescue analgesia, and complications of the operation were investigated in the groups.

Findings: There was no significant difference between the groups based on hemodynamic changes, postoperative complications, and the rescue analgesia ($P > 0.05$). However, there was a significant difference between the groups according to the amount of pain after the operation; the postoperative pain was lower in methadone, ketamine, and placebo groups, respectively ($P < 0.001$).

Conclusion: Two drugs of ketamine and methadone are effective in reducing postoperative pain following laparoscopic cholecystectomy, but the effect of methadone is better than ketamine. Moreover, the use of these drugs is not associated with hemodynamic changes and postoperative complications.

Keywords: Postoperative pain, Laparoscopic cholecystectomy, Ketamine, Methadone

Citation: Khalili G, Babaeizadeh A. The Preventive Effect of Intramuscular Ketamine and Methadone on Postoperative Pain after Laparoscopic Cholecystectomy. J Isfahan Med Sch 2020; 37(549): 1200-5.

1- Associate Professor, Anesthesiology and Critical Care Research Center AND Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

2- Student of Medicine, Student Research Committee, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Alireza Babaeizadeh, Email: alirezabbz@yahoo.com

اثر تعاملی تمرین هوازی و مکمل‌یاری ال-کارنیتین بر آپلین بافت قلبی و مقاومت به انسولین Rat های مبتلا به دیابت

سرحد آقایی^۱، ناصر بهپور^۲، صدیقه حسین‌پور دلاور^۳، حسن صفی‌خانی^۴، محمد جلیوند^۵

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: آدیوکائن آپلین، نقش مهمی در تنظیم هموستاز انرژی و بهبود مقاومت به انسولین دارد. هدف از انجام پژوهش حاضر، بررسی اثر تعاملی تمرین هوازی و مکمل‌یاری ال-کارنیتین بر آپلین بافت قلبی و مقاومت به انسولین Rat های صحرایی مبتلا به دیابت بود.

روش‌ها: در این مطالعه‌ی تجربی، ۴۰ سر Rat نر به صورت تصادفی در پنج گروه شاهد سالم، شاهد مبتلا به دیابت (دارونما)، دیابت + ال-کارنیتین، دیابت + تمرین هوازی و نیز دیابت + تمرین + ال-کارنیتین تقسیم شدند. بعد از القای دیابت در Rat ها، تمرین هوازی و مصرف مکمل ال-کارنیتین به مدت شش هفته و پنج جلسه در هفته اعمال شد. تمرین هوازی در گروه‌های فعال شامل اجرای ۱۰ دقیقه تمرین بر روی نوار گردان با شدت ۶۰ درصد بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی بیشینه بود که از هفته‌ی سوم، به مدت ۲۰ دقیقه افزایش یافت و در این زمان، گروه شاهد برنامه‌ی تمرینی نداشت.

یافته‌ها: نتایج آزمون تعقیبی، بیانگر افزایش معنی‌دار آپلین در گروه‌های دیابت + تمرین هوازی و گروه دیابت + ال-کارنیتین نسبت به گروه شاهد و دارونما بود ($P = 0/001$). بین دو گروه فعال تحقیق نیز اختلاف معنی‌داری وجود نداشت ($P = 0/227$). نتایج آزمون تعقیبی، بیانگر کاهش معنی‌دار انسولین و گلوکز در گروه‌های فعال نسبت به گروه شاهد و دارونما بود ($P = 0/001$).

نتیجه‌گیری: تمرین هوازی و مصرف ال-کارنیتین، می‌تواند سبب افزایش آپلین بافت قلبی و کاهش مقاومت به انسولین شود.

واژگان کلیدی: دیابت، آپلین، تمرین هوازی، مقاومت به انسولین

ارجاع: آقایی سرحد، بهپور ناصر، حسین‌پور دلاور صدیقه، صفی‌خانی حسن، جلیوند محمد. اثر تعاملی تمرین هوازی و مکمل‌یاری ال-کارنیتین بر آپلین بافت قلبی و مقاومت به انسولین Rat های مبتلا به دیابت. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۹): ۱۲۱۲-۱۲۰۶

مقدمه

چربی، به ویژه چربی احشایی و افزایش مقاومت به انسولین وجود دارد (۳). از طرفی، بافت چربی آدیپوکائن (Adipocins) ها را ترشح می‌کند که اثرات وسیعی بر متابولیسم کربوهیدرات و چربی دارند (۴). آپلین (Apelin)، آدیپوکائنی است که در سال ۱۹۹۸ کشف و به همراه گیرنده‌ی G-protein-coupled apelin receptor (APJ) عمل می‌کند (۵). بیان این پروتئین و گیرنده‌اش در بافت چربی، سیستم اعصاب مرکزی شامل هیپوتالاموس و سلول‌های اندوتلیال عروق نشان داده شده است (۶). در افراد چاق، آپلین پلاسما و سطح

۸/۶ درصد از جمعیت جهان بدون تفکیک جنسیتی مبتلا به بیماری دیابت می‌باشند (۱). افزایش درازمدت گلوکز در بیماری دیابت، علت اصلی اختلالات ثانویه میکروآنژیوپاتی (Secondary disorders of microangiopathy) و ماکروآنژیوپاتی (Macroangiopathy)، ضعف سیستم دفاع آنتی‌اکسیدانی، ایجاد فشار اسمزی (Osmotic pressure) و همچنین، اختلال متابولیسم و پروفایل لیپیدها می‌باشد (۲). ارتباط زیادی بین افزایش توده‌ی بافت

- ۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران
- ۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، دانشگاه رازی، کرمانشاه، ایران
- ۳- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران
- ۴- استادیار، گروه حرکت اصلاحی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران
- ۵- استادیار، گروه رفتار حرکتی، دانشکده‌ی تربیت بدنی، واحد کرمانشاه، دانشگاه آزاد اسلامی، کرمانشاه، ایران

Email: n_bhpoor@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤؤل: ناصر بهپور

مدت ۱۰ هفته رژیم غذایی پرچرب (۶۰ درصد چربی، ۲۰ درصد کربوهیدرات و ۲۰ درصد پروتئین) مصرف کردند (۳). پس از اتمام ۱۰ هفته، وزن و شاخص لی (شاخص لی بیشتر از ۳۱۰ گرم) محاسبه و Rat های چاق شده وارد پژوهش شدند (۵). کلیه قوانین و نحوه رفتار با حیوانات بر اساس Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care (AAALAC) و شناسه اخلاق IR.KUMS.REC.1398.691 دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه بود. برای القای دیابت، حیوان با اتر بیهوش شد و سپس، استرپتوزوتوسین (UpJohn, USA) به مقدار ۵۵ میلی‌گرم/کیلوگرم (۱۳) در سه روز متوالی (سه دز منقسم) از طریق ورید دم به حیوان تزریق شد. در طول ۱۰ روز بعدی و در چند روز مختلف، غلظت گلوکز سرم اندازه‌گیری شد و غلظت گلوکز بالاتر از ۳۰۰ میلی‌گرم، به عنوان ابتلا به دیابت در نظر گرفته شد (۱۴).

در انتهای هفته‌ی دوازدهم، ۸ سر Rat گروه شاهد سالم و مبتلا به دیابت پس از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه، برای تعیین آثار دیابت کشته شدند. در ادامه، ۳۲ سر Rat مبتلا به دیابت به صورت تصادفی به ۳ گروه تمرین دیابت + ال-کارنیتین، دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین تقسیم شدند. گروه‌های فعال به مدت ۶ هفته، ۵ جلسه در هفته به تمرین پرداختند. ۴۸ ساعت پس از آخرین جلسه‌ی تمرینی، تمامی Rat های گروه‌های تمرینی و دارونمای مبتلا به دیابت پس از ۱۲ ساعت ناشتایی شبانه کشته شدند (۱۵). Rat های گروه مکمل، روزانه به مدت شش هفته، ال-کارنیتین به صورت محلول، با دز ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم را با گاوآژ دریافت کردند (۱۶). گروه‌های تمرین هوازی نیز برنامه‌ی تمرینی شامل تمرین هوازی روی نوار گردان، ۵ روز در هفته، تا ساعت ۱۱ صبح، به مدت ۶ هفته را انجام دادند (۱۶). برنامه‌ی تمرین هوازی در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. برنامه‌ی تمرین هوازی

هفته	سرعت	زمان	تعداد جلسات در هفته	شیب
اول	۱۰ متر	۲۰ دقیقه	۵ جلسه	۵
دوم	۱۰ متر	۲۰ دقیقه	۵ جلسه	۵
سوم	۲۰ متر	۳۰ دقیقه	۵ جلسه	۵
چهارم	۲۰ متر	۳۰ دقیقه	۵ جلسه	۵
پنجم و ششم	۲۰ متر	۴۰ دقیقه	۵ جلسه	۵

شدت تمرین معادل ۶۰ درصد بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی در نظر گرفته شد (۱۵). همچنین، از مجموع ۴۰ دقیقه‌ی پیش‌گفته، در شروع هر جلسه تمرین، ۵ دقیقه (سرعت ۱۰ متر/دقیقه و شیب صفر) جهت

انسولین به میزان چشم‌گیری افزایش می‌یابد که می‌تواند نشان دهنده‌ی اثر تنظیمی متقابل انسولین و آپلین باشد (۷). عوامل مختلفی نظیر فعالیت ورزشی، بر ترشح آدیپوکائین‌ها و به ویژه آپلین تأثیرگذار می‌باشند (۸).

Tempel و همکاران، پیشنهاد دادند که استفاده از شیوه‌های درمانی غیر دارویی تمرین ورزشی حتی به صورت کوتاه مدت در افزایش سطوح آپلین قلب در Rat های مبتلا به نارسایی کلیوی مؤثر است (۹). Bertrand و همکاران نیز نشان دادند ۱۲ هفته تمرین تناوبی شدید، باعث افزایش چهار برابری در مقادیر Messenger Ribonucleic acid (mRNA) آپلین قلبی در Rat ها می‌شود (۸). از طرف دیگر، یکی از راه‌های درمان بیماری‌ها و به حداقل رساندن عوارض آن‌ها، استفاده از داروها و مواد غذایی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی است که از جمله‌ی این مواد، می‌توان به ال-کارنیتین اشاره کرد (۱۰). فعالیت بدنی، باعث کاهش ال-کارنیتین عضلات می‌شود. در طول تمرینات با شدت بالا، غلظت کارنیتین آزاد در عضلات کاهش می‌یابد که به عنوان یکی از مکانیسم‌های دخیل در کاهش اسیدهای چرب پلاسما و اکسیداسیون تری‌آسیل گلیسرول درون عضلانی در طول تمرینات استقامتی پیشنهاد شده است (۱۱).

Sena و همکاران، به این نتیجه رسیدند که مکمل ال-کارنیتین بر متغیرهای مختلف متابولیک و بالینی مرتبط با دیابت نوع ۲ مؤثر است (۱۲). رنجبر و همکاران نیز نشان دادند که مکمل ال-کارنیتین، میزان آپلین و تنظیم کاهشی آپلین و بیان گیرنده در عضلات قلبی را به صورت معنی‌داری کاهش می‌دهد (۵). شرکت در فعالیت‌های هوازی، روش مناسبی برای پیش‌گیری از اضافه وزن و مقاومت به انسولین است (۷). فعالیت هوازی، با ایجاد تغییرهای متابولیک و از طریق بر هم زدن شارژ انرژی سلول، موجب تعادل منفی انرژی می‌شود (۶) و بنابراین، شاید بتوان از فعالیت‌های هوازی به عنوان ابزاری برای بهبود عوارض دیابت بهره برد، اما اطلاعات دقیقی در ارتباط با نوع شیوه‌نامه‌های تمرینی و شدت و مدت‌های مطلوب وجود ندارد.

روش‌ها

تحقیق تجربی حاضر، به صورت پس‌آزمون با حضور گروه شاهد انجام شد. تعداد ۴۶ سر Rat نر نژاد Wistar با سن ۸ هفته با محدوده‌ی وزنی 20 ± 180 گرم از مؤسسه‌ی پاستور ایران خریداری شد. پس از ۲ هفته، Rat های همسان‌سازی شده‌ی وزنی به طور تصادفی به پنج گروه شاهد سالم، شاهد مبتلا به دیابت، دیابت + ال-کارنیتین، دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین تقسیم شدند. سن تمام Rat ها به طور تقریبی ۲ ماه بود. Rat ها به

ضریب تغییرات ۰/۳۶ درصد اندازه‌گیری شد. برای مطالعه‌ی تفاوت معنی‌داری بین گروهی در پس‌آزمون از آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. $P < ۰/۰۵۰$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

نتایج مطالعه در جداول ۴-۲ آمده است. نتایج نشان دهنده‌ی تأثیر معنی‌دار دیابت بر شاخص‌های گلوکز و انسولین بود. گروه‌های مبتلا به دیابت در مقایسه با گروه‌های سالم دارای وزن کمتر، گلوکز بالاتر و انسولین پایین‌تر بودند. تفاوت معنی‌داری بین مقادیر آپلین سه گروه دیابت + ال-کارنیتین، دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین مشاهده شد. نتایج بیانگر افزایش معنی‌دار آپلین در گروه دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین نسبت به گروه شاهد مبتلا به دیابت و افزایش معنی‌دار نسبت به گروه سالم بود ($P = ۰/۰۰۱$). تفاوت معنی‌داری در سطوح سرمی گلوکز و انسولین نیز بین گروه‌های شاهد مبتلا به دیابت و تمرین + ال-کارنیتین و تمرین هوازی وجود داشت ($P = ۰/۰۰۱$). نتایج، بیانگر کاهش معنی‌دار انسولین و گلوکز در گروه دیابت + ال-کارنیتین، دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین نسبت به گروه شاهد مبتلا به دیابت و سالم بود ($P = ۰/۰۰۱$). همچنین، بین گروه‌های دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین نیز تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد. در مقایسه‌ی بین گروه‌ها، گروه‌های دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین، سبب کاهش انسولین و گلوکز شد.

اثر تمرین هوازی و مصرف مکمل ال-کارنیتین بر گلوکز، آپلین و انسولین در شکل‌های ۱ تا ۳ نمایش داده شده است.

گرم کردن در نظر گرفته شد. در پایان هر جلسه به منظور سرد کردن، در مدت ۵ دقیقه، سرعت نوار گردان به طور معکوس کاهش یافت تا به سرعت اولیه برسد (۱۷). ۴۸ ساعت پس از آخرین نوبت تمرینی، از طریق تزریق زیر صفاقی کتامین و زایلازین با نسبت ۵ به ۲ بی‌هوش و پس از باز نمودن قفسه‌ی سینه، ابتدا ۱۰ میلی‌لیتر خون به طور مستقیم از قلب کشیده شد و پس از سانتریفیوژ شدن (۱۵ دقیقه با سرعت ۴۰۰۰ دور در دقیقه)، سرم حاصل از آن در تیوپ‌های ۲ میلی‌لیتری جدا شد. سپس، قلب حیوان جدا گردید و پس از شستشو در محلول کلرور سدیم بلافاصله در مایع نیتروژن قرار داده شد و در دمای -۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شد و پس از هموژنیزه شدن برای سنجش آپلین با روش Sandwich ELISA مورد استفاده قرار گرفت.

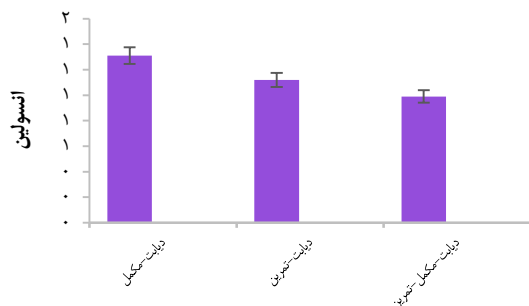
جهت هموژنیزاسیون، ابتدا بافت قلب در مایع نیتروژن پودر و سپس، ۱۰۰ میلی‌گرم از بافت پودر شده جدا و با ۱ میلی‌لیتر بافر حاوی ۱۳۷ میلی‌مول NaCl، ۲۰ میلی‌مول Tris hydrochloride (Tris-HCL) با pH ۸/۰، ۱ درصد NP ۴۰، ۱۰ درصد گلیسرول، ۱ میلی‌مول (PMSF) Phenylmethylsulfonyl fluoride، ۱ میکروگرم لوپیتین، ۰/۵ میلی‌مول سدیم و ۱۰۰ میلی‌گرم 4-(2-aminoethyl) benzenesulfonyl fluoride hydrochloride (AEBSF) هموژنیزه شد و پس از ۱۵ دقیقه با دور ۱۰۰۰۰ سانتریفیوژ، محلول به دست آمده برای سنجش شاخص‌های مورد نظر با استفاده از یخ خشک به آزمایشگاه منتقل گردید. سطوح گلوکز به وسیله‌ی گلوکومتر ساخت کشور آلمان از طریق بریدن نوک دم و سطوح پلاسمایی انسولین با کیت (ELISA) Enzyme-linked immunosorbent assay (Bioseps, Chine) با حساسیت کمتر از ۵ میکرویونیت/میلی‌لیتر و

جدول ۲. میانگین و انحراف معیار متغیرهای پژوهش

متغیرها	نمونه‌برداری اول	نمونه‌برداری دوم
متغیر تحقیق	گروه‌ها (n = ۸ در تمام گروه‌ها)	گروه‌ها (n = ۸ در تمام گروه‌ها)
آپلین	نمونه‌برداری اول	دیابت + ال-کارنیتین
	شاهد سالم	دیابت + تمرین هوازی
	شاهد مبتلا به دیابت	دیابت + تمرین + ال-کارنیتین
انسولین	نمونه‌برداری اول	دیابت + ال-کارنیتین
	شاهد سالم	دیابت + تمرین هوازی
	شاهد مبتلا به دیابت	دیابت + تمرین + ال-کارنیتین
گلوکز	نمونه‌برداری اول	دیابت + ال-کارنیتین
	شاهد سالم	دیابت + تمرین هوازی
	شاهد مبتلا به دیابت	دیابت + تمرین + ال-کارنیتین

جدول ۳. نتایج آزمون One-way ANOVA برای متغیر آپلین

ANOVA	مجموع مجدورات	درجه‌ی آزادی	میانگین مربعات	F	مقدار P
درون گروهی	۲/۰۰۱	۲	۱/۰۰۰	۱۳/۹۵۲	۰/۰۰۱
بین گروهی	۱/۰۷۵	۱۵	۰/۷۲		
کل	۳/۰۷۶	۱۷	-		



شکل ۲. اثر تمرین هوازی و مصرف مکمل ال-کارنیتین بر انسولین

تصور می‌گردد که برخی از عوامل نظیر محتوای لیپید عضله در ارتباط با عدم فعالیت جسمانی، محتوای گلیکوژن عضله و به دنبال آن، افزایش فعالیت سستز گلیکوژن و تغییرات در ترکیب عضله در حین افزایش برداشت گلوکز نقش مهمی در تنظیم ساز و کار تأثیر تمرینات بدنی بر شاخص مقاومت به انسولین داشته باشد (۱۹). در مطالعه‌ی حاضر، سطوح انسولین خون پس از ۶ هفته تمرین هوازی به طور معنی‌داری کاهش یافت که این تغییر، با بررسی رابطه‌ی بین عمل سیتوکاینی و انسولین قابل توجیه است (۱۲).

افزایش سطوح بافت قلبی آپلین در دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین، معنی‌دار بود. نشان داده شده است که استفاده از مکمل ال-کارنیتین و تمرین هوازی، باعث کاهش آنزیم مهارکننده‌ی آنزیماتسین نوع ۲ و همچنین، افزایش مقادیر آپلین قلبی و گیرنده‌ی آن در بافت قلب شده است. همچنین، مشاهده شد که اجرای شیوه‌نامه‌ی ترکیبی تمرینات هوازی و مکمل ال-کارنیتین، موجب کاهش معنی‌دار مقاومت به انسولین شد. همچنین، به وضوح مشخص شده است که تمرین استقامتی مقاومت انسولین را به دلیل انقباض موقتی عضله و افزایش جذب گلوکز و توده‌ی عضله‌ی اسکلتی بهبود می‌بخشد (۲۰). نشان داده‌اند که تمرین مقاومتی مشابه با تمرین استقامتی، می‌تواند منجر به بهبود مقاومت به انسولین شود. همچنین، مطالعات پیشنهاد کردند که تمرین مقاومتی، ممکن است مداخله‌گر مفیدی برای افزایش حساسیت انسولین به طور مستقیم در افراد سالم و جوان‌های دارای مقاومت به انسولین در توده‌ی بافت بدون چربی باشد (۲۱).

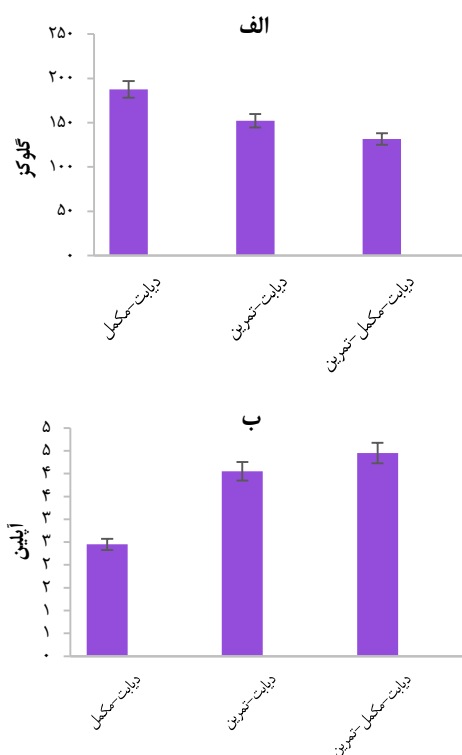
Krisan و همکاران، مشخص کردند که ۱۲ هفته تمرین مقاومتی

جدول ۴. نتایج آزمون تعقیبی Tukey برای متغیر آپلین

گروه‌ها	اختلاف میانگین ± خطای استاندارد	مقدار P
دیابت + ال-کارنیتین	۱/۶۰ ± ۰/۱۵۴	۰/۲۷۴
دیابت + تمرین هوازی	۰/۳۸ ± ۰/۱۵۴	۰/۰۰۱
دیابت + تمرین + ال-کارنیتین	۱/۹۸ ± ۰/۱۵۴	۰/۰۰۸

بحث

کاهش معنی‌داری در سطوح سرمی انسولین و گلوکز در گروه‌های دیابت + تمرین هوازی و دیابت + تمرین + ال-کارنیتین مشاهده شد. نشان داده شده است که با القای دیابت، تخریب سلول‌های B پانکراس موجب کاهش شدید انسولین و افزایش فعالیت High sensitive lipase (HSL) همراه با از بین رفتن حجم توده‌ی عضلانی و کاهش بافت چربی می‌شود (۱۸).



شکل ۱. اثر تمرین هوازی و مصرف مکمل ال-کارنیتین بر (الف) گلوکز و (ب) آپلین

معنی داری نسبت به گروه‌های دیگر داشته است. مکمل ال-کارنیتین، اکسیداسیون چربی را در آزمودنی‌های دچار اضافه وزن سرعت می‌بخشد (۲۵). در حقیقت، مصرف منظم کارنیتین غلظت پلاسمایی و درون سلولی کارنیتین را افزایش می‌دهد و به افزایش اکسیداسیون چربی و کاهش تدریجی ذخایر چربی بدن می‌انجامد. Badrasawi و همکاران، نشان دادند که کمبود کارنیتین می‌تواند به کاهش اکسیداسیون چربی و انباشته شدن اسیدهای چرب و تری‌گلیسیرید در بافت‌های چربی منجر شود (۱۱). در تحقیق حاضر، اثر هم زمان تمرین هوازی و مصرف مکمل ال-کارنیتین، سبب بهبود شاخص‌های مرتبط با بیماری دیابت در Rat‌های مبتلا به دیابتی شد و نشان داده شد که فعالیت بدنی از طریق کاهش فعالیت عصب سمپاتیک، پیشرفت پرفزیون اعضای بدن، تنظیم متابولیسم انرژی و تنظیم غذا، موجب تعدیل مقاومت به انسولین می‌شود (۱۵). نتیجه‌گیری نهایی این که با بالا بودن آپلین و پایین بودن گلوکز و انسولین در گروه‌های تمرین هوازی و مصرف مکمل ال-کارنیتین، می‌توان نتیجه گرفت که در Rat‌های مبتلا به دیابت، مداخله‌ی تمرین هوازی و مکمل ال-کارنیتین به تنهایی و هم‌زمان، می‌تواند باعث بهبود وضعیت متابولیسمی در این Rat‌ها شود.

تشکر و قدردانی

این مقاله با استفاده از نتایج پایان‌نامه‌ی دکتری فیزیولوژی ورزشی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کرمانشاه با کد پایان‌نامه‌ی ۱۹۲۲۱۴۰۴۹۸۱۰۰۳ نگاشته شده است. از دوستان و مسئولان آزمایشگاه رازی که ما را در انجام این مطالعه یاری نمودند، سپاسگزاری می‌گردد.

به طور مؤثر می‌تواند با تحریک انسولین، موجب افزایش جذب گلوکز شود و بدین طریق، مقاومت به انسولین را در جوندگان بهبود بخشد (۲۲). Holten و همکاران، متوجه شدند که این نتایج با اثر ۶ هفته تمرین مقاومتی در بزرگسالان با دیابت نوع ۲ یکسان است (۲۳). همبستگی منفی بین محتوای آپلین و گیرنده‌ی آپلین نسبت به مقادیر انسولین وجود دارد که با نتایج حاصل از تحقیق حاضر نیز همسو بوده است. نتایج مطالعات محدود در زمینه‌ی اثر تمرینات ورزشی بر سیستم آپلینرژیک با نتایج تحقیق حاضر هم‌خوانی دارد. Foussal و همکاران، با مطالعه‌ی اثر ۹ هفته تمرین شنا بر آپلین و گیرنده‌ی آن در بافت‌های قلبی-عروقی Rat‌های مبتلا به دیابت گزارش دادند که افزایش در بیان mRNA آپلین در بافت‌های قلبی و عروقی و نیز افزایش در سطح آپلین در پلاسما و عضله‌ی قلب و آئورت مشاهده شد (۱۹). Pchejetski و همکاران، با بررسی اثر ریتنوئیک اسید بر علامت‌دهی گیرنده‌ی آپلین در Rat‌های مبتلا به دیابت بیان کردند که آپلین و گیرنده‌ی آن، در میوکارد و بافت عروق Rat‌های مبتلا به دیابت تنظیم کاهشی می‌شود و حجم آپلین در پلاسما و بافت قلبی-عروقی ناشی از افزایش آنژیوتانسین نوع II کاهش می‌یابد. آن‌ها افزایش در فشار خون و توانایی انقباض عروقی توسط آنژیوتانسین نوع II را حاکی از نقص سیستم آپلین-APJ دانستند (۲۴).

در تحقیق حاضر، اجرای فعالیت هوازی به تنهایی و یا در ترکیب با مکمل ال-کارنیتین، موجب افزایش سیستم آپلینرژیک بافت قلب گردید؛ به طوری که مقادیر آپلین در قلب در گروه دیابت + تمرین هوازی و همچنین، دیابت + تمرین هوازی + ال-کارنیتین، افزایش

References

- Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. *Physiol Rev* 2010; 90(1): 207-58.
- Fiorentino L, Cavalera M, Menini S, Marchetti V, Mavilio M, Fabrizi M, et al. Loss of TIMP3 underlies diabetic nephropathy via FoxO1/STAT1 interplay. *EMBO Mol Med* 2013; 5(3): 441-55.
- Casagrande V, Menghini R, Menini S, Marino A, Marchetti V, Cavalera M, et al. Overexpression of tissue inhibitor of metalloproteinase 3 in macrophages reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein receptor knockout mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32(1): 74-81.
- Spinale FG, Zile MR. Integrating the myocardial matrix into heart failure recognition and management. *Circ Res* 2013; 113(6): 725-38.
- Ranjbar KN, Nazifi S, Tabandeh MR, Ansari LM. Effect of L-carnitine supplementation on apelin and apelin receptor (APJ) expression in cardiac muscle of obese diabetic rats. *Cell J* 2018; 20(3): 427-34.
- Attane C, Foussal C, Le GS, Benani A, Daviaud D, Wanecq E, et al. Apelin treatment increases complete Fatty Acid oxidation, mitochondrial oxidative capacity, and biogenesis in muscle of insulin-resistant mice. *Diabetes* 2012; 61(2): 310-20.
- Castan-Laurell I, Dray C, Knautf C, Kunduzova O, Valet P. Apelin, a promising target for type 2 diabetes treatment? *Trends Endocrinol Metab* 2012; 23(5): 234-41.
- Bertrand C, Pignalosa A, Wanecq E, Rancoule C, Batut A, Deleruyelle S, et al. Effects of dietary eicosapentaenoic acid (EPA) supplementation in high-fat fed mice on lipid metabolism and apelin/APJ system in skeletal muscle. *PLoS One* 2013; 8(11): e78874.
- Tempel D, de BM, van Deel ED, Haasdijk RA, Duncker DJ, Cheng C, et al. Apelin enhances cardiac neovascularization after myocardial infarction by recruiting aplnr+ circulating cells. *Circ Res* 2012; 111(5): 585-98.

10. Chandrasekaran B, Kalra PR, Donovan J, Hooper J, Clague JR, McDonagh TA. Myocardial apelin production is reduced in humans with left ventricular systolic dysfunction. *J Card Fail* 2010; 16(7): 556-61.
11. Badrasawi M, Shahar S, Zahara AM, Nor Fadilah R, Singh DK. Efficacy of L-carnitine supplementation on frailty status and its biomarkers, nutritional status, and physical and cognitive function among prefrail older adults: A double-blind, randomized, placebo-controlled clinical trial. *Clin Interv Aging* 2016; 11: 1675-86.
12. Sena S, Hu P, Zhang D, Wang X, Wayment B, Olsen C, et al. Impaired insulin signaling accelerates cardiac mitochondrial dysfunction after myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol* 2009; 46(6): 910-8.
13. Keller J, Couturier A, Haferkamp M, Most E, Eder K. Supplementation of carnitine leads to an activation of the IGF-1/PI3K/Akt signalling pathway and down regulates the E3 ligase MuRF1 in skeletal muscle of rats. *Nutr Metab (Lond)* 2013; 10(1): 28.
14. Azizi Y, Faghihi M, Imani A, Roghani M, Nazari A. Post-infarct treatment with [Pyr1]-apelin-13 reduces myocardial damage through reduction of oxidative injury and nitric oxide enhancement in the rat model of myocardial infarction. *Peptides* 2013; 46: 76-82.
15. Scimia MC, Hurtado C, Ray S, Metzler S, Wei K, Wang J, et al. APJ acts as a dual receptor in cardiac hypertrophy. *Nature* 2012; 488(7411): 394-8.
16. Wang W, McKinnie SM, Patel VB, Haddad G, Wang Z, Zhabyeyev P, et al. Loss of Apelin exacerbates myocardial infarction adverse remodeling and ischemia-reperfusion injury: therapeutic potential of synthetic Apelin analogues. *J Am Heart Assoc* 2013; 2(4): e000249.
17. Li L, Zeng H, Chen JX. Apelin-13 increases myocardial progenitor cells and improves repair postmyocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2012; 303(5): H605-H618.
18. Pooyandjoo M, Nouhi M, Shab-Bidar S, Djafarian K, Olyaeemanesh A. The effect of (L-)carnitine on weight loss in adults: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Obes Rev* 2016; 17(10): 970-6.
19. Foussal C, Lairez O, Calise D, Pathak A, Guilbeau-Frugier C, Valet P, et al. Activation of catalase by apelin prevents oxidative stress-linked cardiac hypertrophy. *FEBS Lett* 2010; 584(11): 2363-70.
20. Menghini R, Casagrande V, Menini S, Marino A, Marzano V, Hribal ML, et al. TIMP3 overexpression in macrophages protects from insulin resistance, adipose inflammation, and nonalcoholic fatty liver disease in mice. *Diabetes* 2012; 61(2): 454-62.
21. Kandalam V, Basu R, Abraham T, Wang X, Awad A, Wang W, et al. Early activation of matrix metalloproteinases underlies the exacerbated systolic and diastolic dysfunction in mice lacking TIMP3 following myocardial infarction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2010; 299(4): H1012-H1023.
22. Krisan AD, Collins DE, Crain AM, Kwong CC, Singh MK, Bernard JR, et al. Resistance training enhances components of the insulin signaling cascade in normal and high-fat-fed rodent skeletal muscle. *J Appl Physiol (1985)* 2004; 96(5): 1691-700.
23. Holten MK, Zacho M, Gaster M, Juel C, Wojtaszewski JF, Dela F. Strength training increases insulin-mediated glucose uptake, GLUT4 content, and insulin signaling in skeletal muscle in patients with type 2 diabetes. *Diabetes* 2004; 53(2): 294-305.
24. Pchejetski D, Foussal C, Alfarano C, Lairez O, Calise D, Guilbeau-Frugier C, et al. Apelin prevents cardiac fibroblast activation and collagen production through inhibition of sphingosine kinase 1. *Eur Heart J* 2012; 33(18): 2360-9.
25. Tieland M, Dirks ML, van der Zwaluw N, Verdijk LB, van de Rest O, de Groot LC, et al. Protein supplementation increases muscle mass gain during prolonged resistance-type exercise training in frail elderly people: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Med Dir Assoc* 2012; 13(8): 713-9.

Interactive Effect of Aerobic Training and L-Carnitine Supplementation on Cardiac Tissue Apelin and Insulin Resistance in Diabetic Rats

Sarhad Aghaie¹, Naser Behpoor², Sedigheh Hosseinpour-Delavar³,
Hasan Safikhani⁴, Mohamad Jalilvand⁵

Original Article

Abstract

Background: Adipokine apelin plays an important role in regulating energy homeostasis and improving insulin resistance. The purpose of this study was to investigate the interactive effect of aerobic exercise and L-carnitine supplementation on serum levels of cardiac tissue apelin and insulin resistance in diabetic rats.

Methods: In this experimental study, 40 male rats were randomly divided into five groups of healthy control, diabetic control (placebo), diabetes + L-carnitine, diabetes + aerobic exercise, and diabetes + L-carnitine + exercise. After induction of diabetes in rats, aerobic exercise and L-carnitine supplementation were performed for six weeks and five sessions per week. Aerobic training in the active groups consisted of 10 minutes of treadmill exercise with 60% of maximal oxygen uptake, which increased by 20 minutes from the third week, with no control group training.

Findings: There was a significant increase in apelin in the diabetes + aerobic training group and the diabetes + aerobic training + L-carnitine group compared to the control and placebo groups ($P = 0.001$). There was no significant difference between the two active groups ($P = 0.227$). There was a significant decrease in insulin and glucose levels in the active groups compared to the control and placebo groups, too ($P = 0.001$).

Conclusion: Aerobic training and consumption of L-carnitine can increase cardiac tissue apelin and decrease insulin resistance.

Keywords: Diabetes mellitus, Apelin, Aerobic exercise, Insulin resistance

Citation: Aghaie S, Behpoor N, Hosseinpour Delavar S, Safikhani H, Jalilvand M. **Interactive Effect of Aerobic Training and L-Carnitine Supplementation on Cardiac Tissue Apelin and Insulin Resistance in Diabetic Rats.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(549): 1206-12.

1- PhD Student, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran

2- Associate Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, Razi University, Kermanshah, Iran

3- Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran

4- Assistant Professor, Department of Corrective Exercise, School of Physical Education, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran

5- Assistant Professor, Department of Motor Behavior, School of Physical Education, Kermanshah Branch, Islamic Azad University, Kermanshah, Iran

Corresponding Author: Naser Behpoor, Email: n_bhpoor@yahoo.com

تأثیر هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر بیان ژن پروتئین های N-cadherin و β -catenin در بطن چپ قلب موش ها

معصومه اسدی^۱، حسن متین همایی^۲، فرشاد غزالیان^۳

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: مطالعات نشان داده است محرک های ورزشی پروتئین های قلبی را تحت تأثیر قرار می دهد و اجرای منظم ورزش هوازی با شدت متوسط می تواند نقش به سزایی بر روی پروتئین های قلبی داشته باشد. بنابراین، هدف از انجام مطالعه ی حاضر، بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی بر بیان Messenger RNA (mRNA) ژن پروتئین های ان-کادهرین و بتاکانتین بطن چپ عضله ی قلبی موش های صحرایی نر نژاد Wistar بود.

روش ها: در این مطالعه، ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar (هشت هفته ای) با میانگین وزن 237 ± 33 گرم به صورت تصادفی در سه گروه شاهد ($n = 8$)، شاهد هشت هفته ای ($n = 8$) و تمرین هوازی ($n = 8$) قرار گرفتند. گروه تمرین در یک برنامه هشت هفته ای تمرین هوازی (پنج جلسه در هفته ۶۰-۲۰ دقیقه ای با شدت ۶۵ درصد اکسیژن مصرفی بیشینه) دویدن روی نوارگردان حیوانی (شیب صفر درصد و سرعت ۲۳ متر/دقیقه) شرکت کردند و در چرخه ی فعالیت طبیعی گروه شاهد هیچ تغییری اعمال نشد. ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه ی تمرینی، بخشی از بافت بطن چپ قلب موش ها برداشته شد و بیان mRNA ژن های ان-کادهرین و بتاکانتین با استفاده از روش Real time-polymerase chain reaction (RT-PCR) بررسی شد. داده ها، با استفاده از آزمون One-way ANOVA و آزمون تعقیبی Tukey تجزیه و تحلیل شد.

یافته ها: بیان mRNA ژن پروتئین های بتاکانتین و ان-کادهرین ($P = 0/001$) و میزان بیشینه ی اکسیژن مصرفی در گروه تمرین هوازی ($P = 0/001$) افزایش معنی داری یافت.

نتیجه گیری: به نظر می رسد تغییر معنی داری در بیان mRNA ژن های بتاکانتین و ان-کادهرین و همچنین، افزایش VO_2max ، با اثرگذاری خود در سطح مولکولی، می تواند از عوامل بهبود عملکرد انقباضی کاردیومیست ها باشد که در کل ممکن است بر فعالیت بهینه ی قلب تأثیر مثبتی بگذارد.

واژگان کلیدی: هوازی، بتاکانتین، اکسیژن، بطن چپ

ارجاع: اسدی معصومه، متین همایی حسن، غزالیان فرشاد. تأثیر هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر بیان ژن پروتئین های N-cadherin

و β -catenin در بطن چپ قلب موش ها. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۸؛ ۳۷ (۵۴۹): ۱۲۱۳-۱۲۱۹

اثرگذاری تمرینات ورزشی به طور دقیق مشخص نشده است و به نظر می رسد شناخت مسیرهای زیستی به درک بهتر ساز و کارهای سازگاری اندام های مختلف به ویژه قلب، منجر می شود. در راستای شناسایی مسیرها و ساز و کارهای بهبود عملکرد سلولی ناشی از تمرینات ورزشی، استفاده از مجموعه ی داده های ژنومیک و بیان پروتئینی به عنوان روشی قدرتمند و قابل اطمینان می تواند کمک کننده باشد (۳). در میان مسیرهای پیام رسانی مختلف، مسیر Wnt

مقدمه

امروزه بیماری های قلبی - عروقی، علت اصلی مرگ و میر در جهان به شمار می روند و مسؤول ۳۵ درصد مرگ ها در کشورهای در حال توسعه و حدود ۳۰ درصد مرگ ها در سراسر جهان هستند (۱). از طرفی، امروزه تجویز فعالیت های ورزشی به عنوان یک نسخه ی اثربخش در پیش گیری و درمان بسیاری از بیماری ها و بهبود عملکرد قلبی پذیرفته شده است (۲). با این حال، ساز و کارهای دقیق

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲- دانشیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۳- استادیار، گروه فیزیولوژی ورزشی، دانشکده ی تربیت بدنی و علوم ورزشی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

برآورد توان هوازی و آمادگی سیستم قلبی-عروقی است. با این حال، مطالعات بسیار اندکی در مورد تأثیر تمرینات ورزشی به خصوص تمرین هوازی با شدت متوسط به صورت هم‌زمان بر بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی و مسیر پیام‌رسانی Wnt و پروتئین‌های آن صورت گرفته است. به طور مثال، Fujimaki و همکاران (۱۲) در تحقیقی اشاره داشتند که چهار هفته دویدن داوطلبانه و با شدت آرام روی تردمیل، موجب بیش تنظیمی مسیر پیام‌رسانی Wnt و افزایش بتا-کاتین در گروه تمرین شد. همچنین، در یک مطالعه‌ی اخیر، Spillane و همکاران، گزارش کردند که یک جلسه تمرین مقاومتی بالاتنه و تمرین بالا تنه-پایین تنه، باعث افزایش محتوی پروتئین بتاکاتین عضله‌ی پهن جانبی آزمودنی‌های انسانی در بازه‌های زمانی ۳ و ۲۴ ساعت پس از تمرین مقاومتی بالا تنه-پایین تنه شده است (۱۳). با توجه به نقش حیاتی این پروتئین‌ها، هر گونه تغییر در این ژن‌ها می‌تواند منجر به تغییرات گسترده در عملکرد سلولی شود. از این رو، احتمال آن وجود دارد که مکانیسم‌هایی که بتواند موجب بهبود بیان آن‌ها شود، خواهد توانست موجب ارتقای عملکرد و ساختار سیتواسکلتون سلول‌های قلبی گردد (۱۴). همان‌طور که مشاهده می‌شود، پروتئین‌های N-cadherin و β -catenin، در ساختار و عملکرد صحیح عضله‌ی قلبی نقش به‌سزایی دارند و نقص در آن‌ها، باعث نقص در عملکرد عضله‌ی قلبی می‌شود. از این رو، پژوهش حاضر قصد دارد در مسیر بررسی مکانیسم‌های تأثیرگذاری فعالیت ورزشی بر عملکرد سلولی و مولکولی قلب و بررسی تأثیرات فعالیت ورزشی بر بیان Messenger RNA (mRNA) ژن‌های N-cadherin، β -catenin به دنبال پاسخ به پرسش‌هایی از این نوع باشد: «آیا فعالیت بدنی بر پروتئین‌های عملکردی انتقال تحریک الکتریکی سلول-سلول در عضله‌ی قلب تأثیر دارد؟». در ضمن، در تحقیقات اندک قبلی، تأثیر فعالیت بدنی روی بیان mRNA ژن پروتئین‌های پیش‌گفته در عضله متمرکز شده است، اما به طور اختصاصی این پژوهش در بافت عضله‌ی قلب انجام شده است.

روش‌ها

مطالعه‌ی تجربی حاضر، به صورت پس‌آزمون همراه با گروه شاهد، روی ۲۴ سر موش صحرایی نر نژاد Wistar هشت هفته‌ای با میانگین وزنی 33 ± 237 گرم انجام شد. سپس، برای تعیین گروه‌های مورد و شاهد، از موش‌های موجود در هر یک از قفس‌ها (با مقادیر وزنی نزدیک به هم) به صورت تصادفی هشت نمونه انتخاب (در گروه شاهد پایه، گروه شاهد هشت هفته و در گروه تمرین هوازی) قرار داده شدند ($n = 8$ در تمام گروه‌ها).

(Wingless-related integration site یا Wnt signaling pathway) نقش مهمی در کنترل فعالیت ژنتیکی سلول‌ها از طریق فعال‌سازی عوامل رونویسی در سیتوزل را دارد. در این مسیر، عامل اصلی تبدیل پیام درون سلولی Wnt در انسان‌ها پروتئین بتاکاتین (β -Catenin) است که در انسان توسط ژن بتاکاتین-۱ (β -Catenin-1) یا CTNNB1 بیان می‌شود (۴).

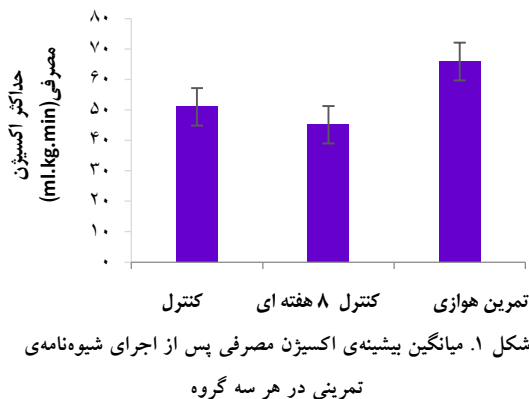
بتاکاتین، در تنظیم و هماهنگی چسبندگی و اتصالات بین سلولی نقش دارد و یکی از اجزای کمپلکس پروتئین‌ان-کاده‌رین (N -cadherin) می‌باشد (۵). بتاکاتین، در عضله‌ی قلب در اتصالات چسبنده در ساختار صفحات ایترکاله ایفای نقش می‌کند و نقش حیاتی در جفت‌شدگی تحریک مکانیکی و الکتریکی بین سلول‌های قلبی مجاور را دارد (۶). به طور مثال، Bu و همکاران در مطالعه‌ای گزارش کردند که تنظیم افزایشی مسیر Wnt در عضله‌ی قلبی و اسکلتی با افزایش بیان پروتئین بتاکاتین و به دنبال آن کاهش فعالیت پروتئین گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ (Glycogen synthase kinase-3) موجب افزایش فعالیت عوامل رونویسی میوژنیک و هایپرتروفی عضلانی می‌شود (۷).

ان-کاده‌رین‌ها که در انسان توسط ژن CDH2 کد می‌شوند، پروتئین‌های غشایی هستند که در بسیاری از بافت‌ها بیان شده‌اند و نقش میانجی در اتصالات سلولی را دارند. ان-کاده‌رین، جزء جدایی ناپذیر در اتصالات چسبنده است که در صفحات ایترکاله وجود دارد و عملکرد مکانیکی و الکتریکی در مجاورت سلول‌های قلبی دارد. تغییرات در یکپارچگی و بیان پروتئین ان-کاده‌رین در انواع مختلف بیماری‌ها مانند کاردیومیوپاتی مشاهده شده است. از طرفی، ان-کاده‌رین به عنوان تنها کاده‌رین بیان شده در عضله‌ی قلبی نقش کلیدی در حفظ یکپارچگی ساختار قلبی دارد (۸-۹).

به طور مثال، Dos Santos و همکاران، در تحقیقی دریافتند که بیان پروتئین‌های ان-کاده‌رین و بتاکاتین در هایپرتروفی قلبی ناشی از نارسایی قلبی در موش‌های صحرایی کاهش یافته است (۱۰). با توجه به مؤثر بودن فعالیت‌های ورزشی مختلف بر ساختار و عملکرد قلب، تمرینات هوازی به عنوان یک ورزش مفرح و رایج و به عنوان یک روش تمرینی کارآمد برای دستیابی به فواید ناشی از ورزش برای بسیاری از افراد که امکان اجرای برخی از انواع ورزش‌ها را ندارند و پیش‌گیری از ابتلا به بسیاری از بیماری‌های مزمن به ویژه بیماری‌های قلبی-عروقی، توصیه شده است (۱۱).

از این بین، تمرینات هوازی با شدت متوسط با افزایش عملکرد آندوتلیالی و ظرفیت اکسیداتیو عضلات اسکلتی و قلبی، باعث افزایش بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی در افراد مختلف، به ویژه بیماران قلبی-عروقی می‌شود. بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی، شاخص مهمی در

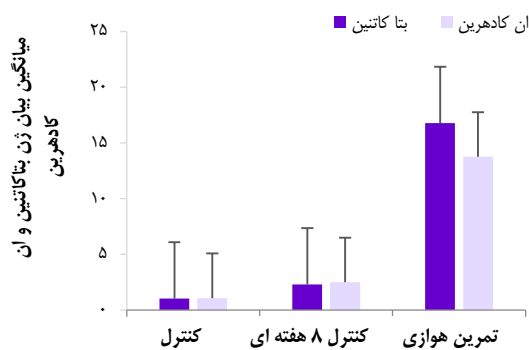
بیشتر از گروه‌های کنترل پایه و هفته‌ی هشتم بود ($P = 0/001$).



شکل ۱. میانگین بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی پس از اجرای شیوه‌نامه‌ی تمرینی در هر سه گروه

بحث

نتایج نشان داد که پس از هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط، بیان mRNA ژن‌های بتاکاتینین و ان-کاده‌رین به طور معنی‌داری افزایش داشت.



شکل ۲. میانگین بیان Messenger RNA (mRNA) ژن بتاکاتینین و ان-کاده‌رین پس از اجرای شیوه‌نامه‌ی تمرینی در هر سه گروه

با این حال، مطالعات بسیار اندکی در مورد تأثیر تمرینات ورزشی به ویژه تمرینات هوازی بر بیان mRNA ژن‌های بتاکاتینین و ان-کاده‌رین وجود دارد که اغلب نتایج متناقضی را گزارش کرده‌اند (۱۸-۱۹)؛ به گونه‌ای که نتایج مطالعه‌ی حاضر همسو با نتایج برخی مطالعات نظیر Fujimaki و همکاران (۱۲) می‌باشد. در این راستا، Fujimaki و همکاران، اشاره داشتند که چهار هفته دوییدن اختیاری و با شدت آرام روی نوار گردان، موجب افزایش بتاکاتینین در گروه تمرین شد (۱۲). حبیبی و همکاران، در پژوهشی با سه ماه تمرین هوازی میزان بیان mRNA ژن بتاکاتینین را در عضله‌ی نعلی Ratها مورد بررسی قرار دادند که در نهایت، در گروه تمرین به طور غیر معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود (۱۸). برای عدم هم‌سویی

گروه‌های شاهد (در بدو شیوه‌نامه پس از ۴۸ ساعت استقرار کشته و بافت‌برداری شدند)، شاهد هشت هفته‌ای (به خاطر کنترل اثر رشد انتخاب شدند و در هیچ گونه برنامه‌ی فعالیت ورزشی شرکت نکردند و پس از هشت هفته کشته شدند) و گروه تمرین هوازی، به مدت دو ماه تمرین هوازی با شدت متوسط انجام دادند.

تمامی مراحل تحقیق با رعایت دستورالعمل نگهداری حیوانات آزمایشگاهی انجام شد. در شیوه‌نامه‌ی تمرین، حیوانات پس از یک هفته آشناسازی و بعد از آن به مدت هشت هفته تمرین دوییدن را انجام دادند. تمرینات پنج روز در هفته انجام شد. در طی این دوره، گروه تمرین در هفته‌ی اول به مدت ۲۰ دقیقه با سرعت ۲۴ متر/دقیقه بر روی تردمیل دوییدند. هر هفته، پنج دقیقه به زمان تمرین اضافه شد تا در هفته‌ی هشتم به ۶۰ دقیقه رسید (۱۶-۱۵). بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی حیوانات با توجه به عدم دسترسی به ابزار مستقیم، با آزمون فزاینده بر روی نوار گردان مطابق با شیوه‌نامه‌ی مطالعه‌ی Hoydal و همکاران با شیوه‌نامه‌ی غیر مستقیم ارزیابی شد. ابتدا ۱۰ دقیقه گرم کردن با شدت ۵۰-۴۰ درصد VO_{2max} انجام شد. سپس، موش‌ها با سرعت ۱۵ متر/دقیقه به مدت ۲ دقیقه شروع به دوییدن کردند و هر ۲ دقیقه یک بار به میزان ۲ متر/دقیقه تا سر حد واماندگی سرعت افزایش یافت (۱۷).

در ادامه، برای بافت‌برداری در گروه شاهد پایه در هفته‌ی اول آشناسازی و پس از دو روز استقرار در محل نگهداری انجام گرفت. گروه شاهد هشت هفته نیز همراه با گروه تمرینی پس از هشت هفته تمرین و ۲۴ ساعت پس از آخرین جلسه تمرینی بافت‌برداری شدند. بافت نمونه‌ی هر حیوان بلافاصله در تیوب وارد محلول نیتروژن مایع شد و تا زمان انجام ارزیابی تغییرات بیان mRNA ژن در دمای $-80^{\circ}C$ درجه‌ی سانتی‌گراد نگهداری شدند.

تجزیه و تحلیل‌های آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۲۳ (IBM Corporation, Armonk, NY) و $P < 0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

با توجه به ارزش F محاسبه شده حاصل از آزمون One-way ANOVA، تفاوت معنی‌داری بین میانگین مقادیر وزن بدن، بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی ($P = 0/001$) (شکل ۱)، بیان mRNA ژن‌های بتاکاتینین و ان-کاده‌رین قلبی موش‌های صحرائی پس از هشت هفته مشاهده شد ($P = 0/001$) (شکل ۲). همچنین، یافته‌های حاصل از آزمون تعقیبی Tukey نشان داد که پس از هشت هفته تمرینات هوازی، میزان بیان mRNA ژن‌های بتاکاتینین، ان-کاده‌رین و بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی در گروه تمرین هوازی به طور معنی‌داری

فعال‌سازی و رونویسی ژن‌های هدفی (مانند c-fos و mTOR) و به دنبال آن افزایش هایپرتروفی عضلانی می‌شود (۲۴).

Petropoulos و Skerjanc، گزارش کردند که گلیکوژن سستاز کیناز-۳ بتا که یکی از پروتئین‌های اصلی درگیر در مسیر پیام‌رسانی Wnt است، به عنوان یک تنظیم‌کننده منفی در هایپرتروفی عضلانی عمل می‌کند. در حالی که کاهش بیان گلیکوژن سستاز کیناز-۳ بتا و فسفریله شدن آن با افزایش تجمع بتا-کاتنین در هسته همراه است (۲۵). در برخی مطالعات بیان گردیده است که افزایش بیان گلیکوژن سستاز کیناز-۳ بتا یا فعال‌سازی آن با کاهش سستز پروتئین همراه است که این مسأله، به طور عمده پس از تمرینات استقامتی مشاهده شده است (۲۴، ۱۸). از این رو، افزایش معنی‌دار بیان mRNA ژن بتاکاتنین و آن-کادهرین بر اثر تمرینات هوازی در نهایت می‌تواند باعث فعال شدن سستز پروتئین و تقویت عضله قلب شود (۱۸).

نتایج تحقیق حاضر در خصوص تأثیر تمرین هوازی با شدت متوسط بر بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی نشان داد که تفاوت معنی‌داری بین گروه مورد و دو گروه شاهد وجود دارد. بنابراین، هشت هفته تمرین هوازی باعث افزایش معنی‌دار بیشینه‌ی اکسیژن مصرفی در گروه مورد گردید؛ در حالی که در گروه شاهد، هیچ تفاوت معنی‌داری وجود نداشت. نتایج مطالعه‌ی حاضر در راستای نتایج برخی مطالعات از جمله یافته‌های مطالعه‌ی Landram و همکاران در مورد VO_2max که حاکی از افزایش VO_2max با اثر تمرینات هوازی است، هم‌خوانی دارد. ارتباط مؤثر VO_2max با تمرینات هوازی در پژوهش‌ها مورد توجه قرار گرفته است (۲۶). Steding و همکاران نیز تمرین استقامتی طولانی مدت را برای افزایش حجم اکسیژن بیشینه مورد مطالعه قراطر دادند و نتایج حاکی از افزایش VO_2max و محرک تغییر ابعاد بطن چپ می‌باشد (۲۷).

از طرفی، VO_2max از نظر فیزیولوژیکی به متغیرهای مختلف پاسخ می‌دهد و برای تعیین استقامت قلبی و تنفسی یک استاندارد طلایی می‌باشد (۲۸). همین‌طور، VO_2max یک پیش‌بینی‌کننده‌ی ویژه برای آمادگی قلبی-تنفسی یا ارزیابی می‌باشد و تأثیر محافظتی روی بیماری قلبی-عروقی دارد (۲۸). افزایش بیان mRNA ژن‌های آن-کادهرین و بتاکاتنین با تقویت اتصالات مکانیکی کاردیومیوسیت‌ها و بهبود ارتباط شیمیایی بین آن‌ها، باعث استحکام صفحات اینترکاله بین کاردیومیوسیت‌ها می‌شود که احتمال می‌رود بتواند موجب بهبود عملکرد قلب شود و این امر، به نوبه‌ی خود می‌تواند یکی از عوامل افزایش VO_2max باشد (۱۶).

با توجه به نقش حیاتی این پروتئین‌ها در بافت قلب، هر گونه تغییر در این ژن‌ها منجر به تغییراتی در عملکرد سلول قلب می‌شود. از این رو، احتمال آن وجود دارد مکانیسم‌هایی که بتواند موجب

یافته‌های پژوهش پیش‌گفته شده با مطالعه‌ی حاضر، می‌توان عامل زمان و یا بافت تحت پژوهش را مطرح کرد.

Li و همکاران، در مطالعه‌ی موش‌های نر را در معرض دویدن در سرازیری قرار دادند؛ بیان mRNA ژن بتاکاتنین فعال و گلیکوژن سستاز بتا-۳ در عضله‌ی دوقلو اندازه‌گیری شد و پروتئین کادهرین بعد از پنج روز تمرین افزایش یافت. پروتئین گلیکوژن سستاز بتا-۳ کاهش یافت، اما روی سایر اجزای مسیر Wnt از جمله بتاکاتنین تأثیری نگذاشت (۱۹). Vissing و همکاران، نیز عنوان داشتند که ۱۰ هفته تمرین استقامتی تغییر معنی‌داری در سطوح پایه‌ی پروتئین بتاکاتنین ایجاد نکرد (۱۵). Dos Santos و همکاران، نشان دادند که آن-کادهرین به عنوان یک پروتئین درون غشایی در بافت‌های مختلفی نظیر عضله قلبی بیان می‌شود و در چسبندگی بین سلولی و یکپارچه‌سازی بین صفحات اینترکاله و همچنین، در هماهنگی عملکردهای مکانیکی و الکتریکی سلول‌های قلبی نقش دارد (۱۰). Li و همکاران (۱۶)، Li و همکاران (۱۹) و Kostetskii و همکاران (۲۱) و نیز Sheikh و همکاران (۲۲) در پژوهش‌هایی عنوان کردند که از دست دادن پروتئین‌های اتصالی بتاکاتنین و آن-کادهرین، باعث کاردیومیوپاتی اتساعی می‌شود. از این رو، افزایش بیان mRNA ژن‌های پیش‌گفته، می‌تواند نشان دهنده‌ی بهبود ساختار و عملکرد سلول‌های قلبی بر اثر تمرینات هوازی باشد. Dos Santos و همکاران، اعلام کردند هایپرتروفی قلبی ناشی از تمرینات ورزشی و هایپرتروفی ناشی از نارسایی قلبی به ترتیب باعث افزایش و کاهش بیان پروتئین آن-کادهرین و بتاکاتنین می‌شود (۱۰). هم‌راستا با نتایج مطالعه‌ی حاضر در برخی مطالعات گزارش شده است افزایش هم‌زمان بیان دو ژن آن-کادهرین و بتاکاتنین به این دلیل اهمیت دارد که مجموعه‌ی کادهرین و بتاکاتنین با اتصال به آکتین اسکلت سلولی پیوند سلول به سلول را ایجاد می‌کند و همچنین، جایگاهی برای اتصال تارهای عضلانی عضله قلب می‌باشد و انتقال نیروی انقباضی را در طول غشای پلاسمایی تسهیل می‌کند (۲۳).

در راستای تبیین نحوه و ساز و کار اثرگذاری تمرینات ورزشی به ویژه تمرین هوازی از طریق مسیر پیام‌رسانی Wnt و اجزای درگیر در این مسیر به ویژه پروتئین‌های آن-کادهرین و بتاکاتنین، باید به این نکته اشاره کرد که مسیر پیام‌رسانی Wnt دارای یک تأثیر انکوژنیک است که در بیشتر مسیرهای مرتبط با رشد و نمو مشاهده می‌شود. بتاکاتنین در تنظیم و هماهنگی چسبندگی سلول-سلول نقش دارد و به عنوان یک انتقال دهنده‌ی پیام درون سلولی در مسیر پیام‌رسانی Wnt عمل می‌کند و از طریق اتصال و تعامل با گیرنده‌های لیوپروتئینی Wnt، باعث انتقال و افزایش تجمع کمپلکس β -catenin-Tcf/LEF در درون هسته می‌شود و باعث افزایش

می تواند تحت تأثیر ورزش قرار بگیرد؛ بدین صورت که عملکرد سلول های قلبی را از دیدگاه اتصالات درون سلولی و بین سلولی آن تحت تأثیر قرار می دهد. این یک تحقیق تجربی بنیادی است که می تواند مورد استفاده ی تحقیقات بیشتری در آینده برای کاربردی کردن ورزش در جهت درمان بعضی از نارسایی های قلبی قرار بگیرد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه برگرفته از پایان نامه ی مقطع دکتری فیزیولوژی ورزشی گرایش قلب و عروق و تنفس دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران مرکزی با کد ۱۰۱۲۱۴۰۴۹۷۱۰۰۹ می باشد. از همکاری که در اجرای این پژوهش همکاری نمودند، سپاسگزاری می گردد.

بهبود بیان آن ها شود، خواهد توانست موجب ارتقای عملکرد و ساختار سیتواسکتون سلول های قلبی گردد. اظهار نظر قطعی در زمینه ی مسیرهای منجر به تغییرات فیزیولوژیکی عضله ی قلب و تأثیر تمرینات ورزشی به خصوص تمرینات هوازی در افزایش بیان mRNA ژن های بتاکاتین، ان-کادهرین و بیشینه ی اکسیژن مصرفی منوط به انجام تحقیقات بیشتر می باشد.

نتیجه گیری نهایی این که تمرین هوازی با شدت متوسط تأثیر افزایشی بر میزان بیشینه ی اکسیژن مصرفی و بیان mRNA ژن های ان-کادهرین و بتاکاتین که از شاخص های قلبی-عروقی است، دارد. این مطالعه، با بررسی تأثیر هشت هفته تمرین هوازی با شدت متوسط بر بیان mRNA ژن پروتئین های ان-کادهرین و بتاکاتین بطن چپ قلب موش های صحرائی روش جدیدی است که نشان می دهد بیان این ژن ها

References

- Ehrman J, Gordon P, Visich P, Keteyian S. Clinical exercise physiology. 4th ed. Champaign, IL: Human Kinetics; 2018.
- Gleeson M, Bishop NC, Stensel DJ, Lindley MR, Mastana SS, Nimmo MA. The anti-inflammatory effects of exercise: Mechanisms and implications for the prevention and treatment of disease. *Nat Rev Immunol* 2011; 11(9): 607-15.
- Rezaei-Tavirani M, Zamanian-Azodi M, Rajabi S, Masoudi-Nejad A, Rostami-Nejad M, Rahmatirad S. Protein clustering and interactome analysis in Parkinson and Alzheimer's diseases. *Arch Iran Med* 2016; 19(2): 101-9.
- Kraus C, Liehr T, Hulsken J, Behrens J, Birchmeier W, Grzeschik KH, et al. Localization of the human beta-catenin gene (CTNNB1) to 3p21: A region implicated in tumor development. *Genomics* 1994; 23(1): 272-4.
- Nusse R, Clevers H. Wnt/beta-catenin signaling, disease, and emerging therapeutic modalities. *Cell* 2017; 169(6): 985-99.
- Barker N, Clevers H. Catenins, Wnt signaling and cancer. *Bioessays* 2000; 22(11): 961-5.
- Bu S, Chen Y, Wang S, Zhang F, Ji G. Treadmill training regulates beta-catenin signaling through phosphorylation of GSK-3beta in lumbar vertebrae of ovariectomized rats. *Eur J Appl Physiol* 2012; 112(9): 3295-304.
- Walsh FS, Barton CH, Putt W, Moore SE, Kelsell D, Spurr N, et al. N-cadherin gene maps to human chromosome 18 and is not linked to the E-cadherin gene. *J Neurochem* 1990; 55(3): 805-12.
- Reid RA, Hemperly JJ. Human N-cadherin: nucleotide and deduced amino acid sequence. *Nucleic Acids Res* 1990; 18(19): 5896.
- dos Santos DO, Blefari V, Prado FP, Silva CA, Fazan R, Salgado HC, et al. Reduced expression of adherens and gap junction proteins can have a fundamental role in the development of heart failure following cardiac hypertrophy in rats. *Exp Mol Pathol* 2016; 100(1): 167-76.
- Yang Q, Wang WW, Ma P, Ma ZX, Hao M, Adelusi TI, et al. Swimming training alleviated insulin resistance through Wnt3a/beta-catenin signaling in type 2 diabetic rats. *Iran J Basic Med Sci* 2017; 20(11): 1220-6.
- Fujimaki S, Hidaka R, Asashima M, Takemasa T, Kuwabara T. Wnt protein-mediated satellite cell conversion in adult and aged mice following voluntary wheel running. *J Biol Chem* 2014; 289(11): 7399-412.
- Spillane M, Schwarz N, Willoughby DS. Upper-body resistance exercise augments vastus lateralis androgen receptor-DNA binding and canonical Wnt/beta-catenin signaling compared to lower-body resistance exercise in resistance-trained men without an acute increase in serum testosterone. *Steroids* 2015; 98: 63-71.
- Ozawa R, Hayashi YK, Ogawa M, Kurokawa R, Matsumoto H, Noguchi S, et al. Emerin-lacking mice show minimal motor and cardiac dysfunctions with nuclear-associated vacuoles. *Am J Pathol* 2006; 168(3): 907-17.
- Vissing K, McGee S, Farup J, Kjolhede T, Vendelbo M, Jessen N. Differentiated mTOR but not AMPK signaling after strength vs endurance exercise in training-accustomed individuals. *Scand J Med Sci Sports* 2013; 23(3): 355-66.
- Li Y, Merkel CD, Zeng X, Heier JA, Cantrell PS, Sun M, et al. The N-cadherin interactome in primary cardiomyocytes as defined using quantitative proximity proteomics. *J Cell Sci* 2019; 132(3).
- Hoydal MA, Wisloff U, Kemi OJ, Ellingsen O. Running speed and maximal oxygen uptake in rats and mice: Practical implications for exercise training. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil* 2007; 14(6): 753-60.
- Habibi J, Bashiri J, NourAzar A, Purrazi H. Effect of three months aerobic training on Wnt-signaling

- pathway in skeletal muscle of male rats. *Razi J Med Sci* 2017; 24(160): 7-16. [In Persian].
19. Li J, Goossens S, van HJ, Gao E, Cheng L, Tyberghein K, et al. Loss of alphaT-catenin alters the hybrid adhering junctions in the heart and leads to dilated cardiomyopathy and ventricular arrhythmia following acute ischemia. *J Cell Sci* 2012; 125(Pt 4): 1058-67.
 20. Amin H, Vachris J, Hamilton A, Steuerwald N, Howden R, Arthur ST. GSK3beta inhibition and LEF1 upregulation in skeletal muscle following a bout of downhill running. *J Physiol Sci* 2014; 64(1): 1-11.
 21. Kostetskii I, Li J, Xiong Y, Zhou R, Ferrari VA, Patel VV, et al. Induced deletion of the N-cadherin gene in the heart leads to dissolution of the intercalated disc structure. *Circ Res* 2005; 96(3): 346-54.
 22. Sheikh F, Chen Y, Liang X, Hirschy A, Stenbit AE, Gu Y, et al. Alpha-E-catenin inactivation disrupts the cardiomyocyte adherens junction, resulting in cardiomyopathy and susceptibility to wall rupture. *Circulation* 2006; 114(10): 1046-55.
 23. Tilgner K, Wojciechowicz K, Jahoda C, Hutchison C, Markiewicz E. Dynamic complexes of A-type lamins and emerin influence adipogenic capacity of the cell via nucleocytoplasmic distribution of beta-catenin. *J Cell Sci* 2009; 122(Pt 3): 401-13.
 24. Leem YH, Kato M, Chang H. Regular exercise and creatine supplementation prevent chronic mild stress-induced decrease in hippocampal neurogenesis via Wnt/GSK3beta/beta-catenin pathway. *J Exerc Nutrition Biochem* 2018; 22(2): 1-6.
 25. Petropoulos H, Skerjanc IS. Beta-catenin is essential and sufficient for skeletal myogenesis in P19 cells. *J Biol Chem* 2002; 277(18): 15393-9.
 26. Landram M, McAnulty S, Utter A, Baldari C, Guidetti L, Collier S. Effects of continuous vs discontinuous aerobic training on cardiac autonomic remodeling. *Int J Sports Med* 2019; 40(3): 180-5.
 27. Steding K, Engblom H, Buhre T, Carlsson M, Mosen H, Wohlfart B, et al. Relation between cardiac dimensions and peak oxygen uptake. *J Cardiovasc Magn Reson* 2010; 12: 8.
 28. Leon-Ariza HH, Botero-Rosas DA, Zea-Robles AC. Heart rate variability and body composition as VO2max determinants. *Rev Bras Med Esport* 2017; 23(4): 317-21.
 29. Kang SJ, Ko KJ. Association between resting heart rate, VO2max and carotid intima-media thickness in middle-aged men. *Int J Cardiol Heart Vasc* 2019; 23: 100347.

The Effect of Eight Weeks of Moderate Intensity Aerobic Training on the Gene Expression of N-cadherin and β -catenin Proteins in the Left Ventricle of the Rat's Heart

Masoumeh Asadi¹, Hasan Matin-Homae², Farshad Ghazalian³

Original Article

Abstract

Background: Studies have shown that exercise stimulates cardiac proteins, and regular moderate-intensity aerobic exercise can have a significant effect on cardiac proteins. Therefore, the purpose of the present study was to investigate the effects of 8 weeks of aerobic training on expression of mRNA N-cadherin and β -catenin genes in left ventricle of cardiac muscle in male Wistar rats.

Methods: 24 male Wistar rats (8 weeks old) with an average weight of 237 ± 33 g randomly divided to three equal groups of control, 8-weeks control, and aerobic training. Aerobic training group participated in an aerobic training for 8 weeks (5 sessions of 20-60 minutes each week, with an intensity of 65% of maximum oxygen consumption) running on animal treadmill (0% incline and 24 m/s), and there was no change in the normal activity cycle of the control group. 24 hours after the last training session, the heart tissue of rat was extracted, and the expression of mRNA β -catenin and N-cadherin genes was evaluated using real-time-polymerase chain reaction (RT-PCR). The data were statistically analyzed using one-way ANOVA and post-hoc Tukey methods.

Findings: Expression of mRNA β -catenin and N-cadherin gene proteins ($P = 0.001$) and maximal oxygen uptake ($P = 0.001$) increased significantly in aerobic exercise group.

Conclusion: It seems that significant changes in expression of mRNA β -catenin and N-cadherin gene, as well as an increase in VO_{2max} may make a positive impact on optimal heart activity.

Keywords: Aerobic exercise, Beta-catenin, Oxygen, Left ventricle

Citation: Asadi M, Matin-Homae H, Ghazalian F. **The Effect of Eight Weeks of Moderate Intensity Aerobic Training on the Gene Expression of N-cadherin and β -catenin Proteins in the Left Ventricle of the Rat's Heart.** J Isfahan Med Sch 2019; 37(549): 1212-8.

1- PhD Student, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sports Science, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

2- Associate Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sports Science, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

3- Assistant Professor, Department of Exercise Physiology, School of Physical Education and Sports Science, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

Corresponding Author: Hasan Matin Homae, Email: hasanmatinhomae@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 Ghahary** 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. 549, 1st Week January 2020

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 | ■ Google Scholar |
| ■ Chemical Abstracts | ■ Index Copernicus |
| ■ Islamic World Science Citation Center (ISC) | ■ Directory of Open Access Journal (DOAJ) |
| ■ Academic Search Complete EBSCO Publishing databases | ■ Index Academicus |
| ■ WHO/EMRO/Index Medicus | ■ 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.