

## تأثیر تثوفیلین خوراکی بر علایم بالینی و تست ورزش بیماران با سندرم X قلبی

وحید مخبری<sup>۱\*</sup>، اسدالله محسنی کیاسری<sup>۲</sup>، بابک باقری<sup>۲</sup>

دریافت: ۱۳۸۲/۱۰/۶

بازنگری: ۱۳۸۳/۵/۲۷

پذیرش: ۱۳۸۳/۶/۱۵

### خلاصه

**سابقه و هدف:** بیماران با سندرم X قلبی، در اثر فعالیت درد قلبی داشته و در آن‌ها تست ورزش مثبت و آرتریوگرام کرونر طبیعی است. به نظر می‌رسد که این افراد احساس درد غیرطبیعی درد قلبی در اثر افزایش حساسیت به آدنوزین دارند. مطالعات قبلی نشان داده است که آمینوفیلین وریدی و یا خوراکی که مهارکننده گیرنده‌های آدنوزین است باعث بهبود تحمل فعالیت بیماران سندرم X قلبی می‌شود. در این مطالعه تاثیر تثوفیلین خوراکی بر علایم بالینی و نتایج تست ورزش بیماران سندرم X قلبی مراجعه کننده به درمانگاه قلب بیمارستان امام خمینی ساری در سال ۱۳۸۱ بررسی شد.

**مواد و روش‌ها:** مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دو سوکور بر روی مبتلایان به سندرم X قلبی انجام شد. در این مطالعه ۲۰ بیمار مبتلا (۱۸ زن و ۲ مرد، با سن متوسط ۵۰ سال) به سندرم X قلبی بررسی شدند، این افراد به صورت تصادفی به دو گروه شاهد و مورد تقسیم شدند. این افراد خصوصیات پایه مشابه داشتند. به گروه مورد قرص تثوفیلین به میزان ۱۵۰ تا ۲۲۵ میلی‌گرم (برحسب وزن و مصرف سیگار) دوبار در روز به مدت سه هفته و به گروه شاهد دارو نما تجویز شد. در پایان هفته سوم برای کلیه بیماران تست ورزش (Treadmill) انجام شد. تعداد حملات درد بیماران ثبت شد. آزمون t-test مزدوج جهت مقایسه نتایج مورد استفاده قرار گرفت.

**یافته‌ها:** در این مطالعه مدت زمان انجام تست ورزش در گروه مورد طولانی‌تر از گروه شاهد ( $p < 0.05$ ) و تعداد حملات درد قلبی در گروه مورد کمتر از گروه شاهد بود ( $p < 0.05$ ). اما اختلاف معنی‌دار آماری از نظر میزان افت قطعه ST در پیک ورزش و زمان بروز درد قلبی در هنگام تست ورزش در بین دو گروه وجود نداشت.

**نتیجه‌گیری:** به نظر می‌رسد که تثوفیلین خوراکی یافته‌های کلینیکی و علایم بیماران مبتلا به سندرم X قلبی مانند تعداد حملات درد قلبی و مدت زمان تست ورزش را بهتر می‌کند اما بر روی یافته‌های پاراکلینیکی این بیماران نظیر افت قطعه ST در این مطالعه تأثیری نداشت و نیاز به مطالعات بیشتری دارد.

**واژه‌های کلیدی:** سندرم X قلبی، تثوفیلین، درد قفسه سینه، تست ورزش

\*۱- استادیار گروه قلب دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری (نویسنده مسئول)

تلفن: ۰۱۵۱-۳۲۴۸۰۷۸، فاکس: ۰۱۵۱-۲۲۲۸۴۸۴، پست الکترونیکی: mokhberi27@yahoo.com

۲- استادیار گروه قلب، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری

## مقدمه

## مواد و روش‌ها

امروزه شیوع بیماری عروق کرونر (CAD)<sup>۱</sup> در جوامع حدود ۱۰ درصد است و از بیماری CAD به عنوان اپیدمی قرن نام برده می‌شود. هزینه هنگفتی از بودجه هر کشور صرف درمان بیماری عروق کرونر و عوارض آن می‌شود [۱]. بسیاری از افرادی که به علت آنژین قلبی به درمانگاه قلب مراجعه می‌کنند بیماری عروق کرونر ندارند. و حدود ۳۰-۱۵ درصد بیمارانی که به دلیل آنژین قلبی در مراکز ارجاعی ثالثیه بررسی می‌شوند آنژیوگرام‌های کرونر طبیعی دارند [۸]. بیمارانی که درد قلبی تیپیک و تست ورزش مثبت و آنژیوگرام‌های کرونر طبیعی دارند به عنوان سندرم X قلبی شناخته می‌شوند [۱۰]. مکانیسم پاتوفیزیولوژی این بیماری دقیقاً مشخص نیست [۸]. اگرچه فرضیات پاتوفیزیولوژی متعددی مطرح شده است. امروزه این بیماری به عنوان یک مشکل بزرگ سلامتی محسوب می‌شود. بیماران به علت شدت علائم و ماهیت مزمن بیماری تحت آزمایش‌های تشخیصی گران‌قیمت قرار می‌گیرند و مکرراً در بیمارستان بستری می‌شوند.

تئوفیلین که یک متیل گزانتین و مهار کننده گیرنده‌های درد آدنوزین است باعث بهبود علائم و افزایش تحمل فعالیت در این بیماران شود [۷،۹].

مطالعات متعددی در مورد تأثیر آمینوفیلین که یک متیل گزانتین و رایج‌ترین فرآورده تئوفیلین است در بیماران سندرم X قلبی انجام گرفته است که نتایج متفاوتی حاصل شده است [۹،۱۵].

با توجه به شیوع این بیماری در جامعه ما و هزینه هنگفتی که این بیماران به علت بستری‌های مکرر و اقدامات تشخیصی گران‌قیمت متعدد بر بودجه بهداشتی کشور می‌گذارند و به علت وجود ابهامات در مطالعات قبلی و این‌که تاکنون اثر تئوفیلین خوراکی در این بیماران بررسی نشده بود، در این مطالعه تأثیر قرص تئوفیلین در بیماران با سندرم X قلبی در شهرستان ساری در سال ۱۳۸۱ بررسی شده است.

مطالعه بصورت یک کارآزمایی بالینی دو سوکور انجام شده بود. در این پژوهش از میان مبتلایان به سندرم X قلبی مراجعه کننده به درمانگاه قلب بیمارستان امام خمینی ساری تعداد ۲۰ بیمار (۱۸ نفر زن و ۲ نفر مرد) با محدوده سنی ۴۵-۶۵ سال انتخاب شدند. همه این افراد شرح حال مثبتی از درد قلبی فعالیتی و تست ورزش مثبت و آنژیوگرافی کرونر طبیعی داشتند. هیچ‌یک از این افراد سوابق بیماری‌هایی از قبیل دیابت قندی، انفارکتوس قلبی، آنژین پریزمتال، پرفشاری خون، هیپرلیپیدمی، آسم و بیماری انسدادی مزمن ریوی<sup>۲</sup> نداشتند. این بیماران معاینه فیزیکی کامل شدند و شرح حال مصرف دارو اخذ گردید. جهت کلیه بیماران آزمایش‌های ادرار و خون از نظر CBC، اوره و الکترولیت‌ها و چربی و تست‌های عملکرد کبدی و قند خون انجام شد. برای این بیماران اکوکاردیوگرافی انجام شد که هیچ‌گونه اختلالی از قبیل هیپرتروفی بطن چپ و پرولاپس دریچه میترال یا هر گونه بیماری آناتومیک قلبی نداشتند و عملکرد بطن چپ طبیعی بود. همگی این افراد نوار قلبی پایه طبیعی داشتند، و مقادیر میانگین کلسترول بیماران ۶ mmol/l بود. آنژین پریزمتال با انجام هیپرونتیلیسیون در هنگام آنژیوگرافی رد شد. تست ورزش مثبت بر اساس تست استاندارد شده Treadmill با پروتکل بروس بود. در آنژیوگرافی هیچ‌گونه نقصی در هیچ‌یک از عروق اپیکاردیال دیده نشد. اطلاعات بیماران در پرسش‌نامه ثبت شد. قبل از شروع درمان از بیماران رضایت نامه اخذ گردید. بیماران بر اساس جدول اعداد تصادفی به دو گروه شاهد و مورد تقسیم شدند. روش بررسی به صورت دوسوکور بود و بیماران اطلاعی از نوع درمان خود نداشتند و دارو توسط تکنسین دارویی تجویز شد. به گروه مورد قرص تئوفیلین به میزان ۱۵۰ یا ۲۲۵ میلی گرم دوبار در روز (دوز دارو بر حسب وزن و مصرف سیگار) و به گروه شاهد قرص دارونما پلاسبو به مدت سه هفته داده شد. در پایان هفته سوم جهت بیماران تست ورزش Treadmill با پروتکل بروس انجام شد.

به بیماران توصیه گردید که ۴۸ ساعت قبل از انجام تست ورزش داروهای ضد آنژین را قطع کنند و فقط در صورت لزوم

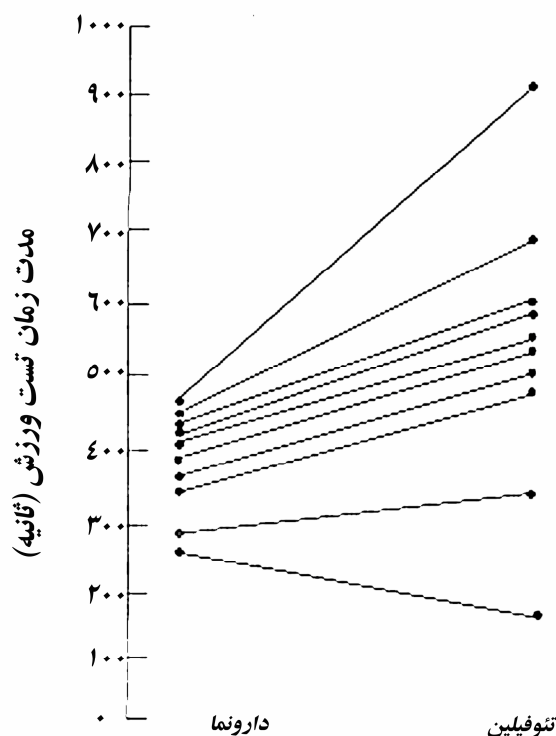
1- Coronary artery diseases

2- COPD

داده‌ها به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار نشان داده شده‌اند و متغیرهای کمی با استفاده از آزمون Two Paired student's t test ارزیابی شد.  $p < 0.05$  را معنی‌دار فرض نمودیم.

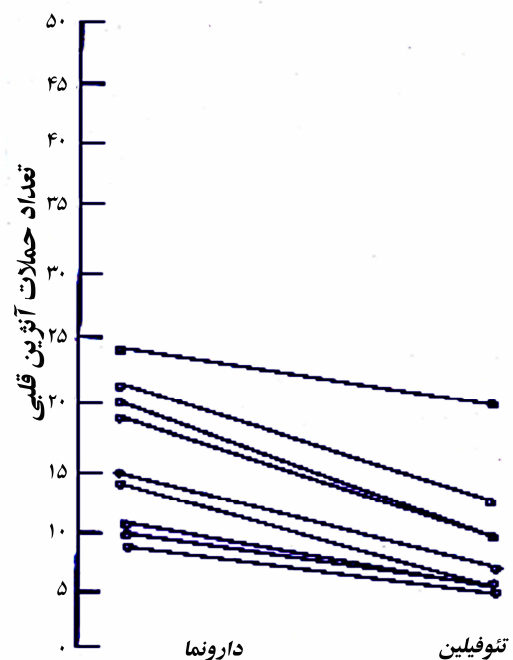
### نتایج

در این مطالعه ۲۰ بیمار با تشخیص سندرم X قلبی در دو گروه ۱۰ نفری مورد و شاهد تحت مطالعه قرار گرفتند. در هر دو گروه ۹۰٪ بیماران را زنان و ۱۰٪ بیماران را مردان تشکیل می‌دادند و میانگین سنی در هر دو گروه ۵۰ سال بود. نتایج تست ورزش در هر دو گروه مورد و شاهد بعد از سه هفته درمان در جدول ۱ ارایه شده است. توزیع فراوانی و مدت زمان تحمل تست ورزش به ترتیب در نمودارهای ۱ و ۲ آورده شده است.



نمودار ۲: توزیع فراوانی مدت زمان تست ورزش در گروه مورد و شاهد

قرص نیتروگلیسرین زیر زبانی مصرف کنند و قرص زیر زبانی را ۶ ساعت قبل از انجام تست ورزش مصرف نکنند. در هنگام تست ورزش فشار خون سیستولی و دیاستولی و ضربان قلب و RPP<sup>۱</sup> در زمان پایه، در هنگام شروع درد قلبی، در پیک ورزش و در زمان ریکاوری اندازه‌گیری و ثبت شد. همچنین مدت تست ورزش، زمان بروز درد قلبی، زمان افت قطعه ST در هنگام درد قلبی، و در زمان پیک ورزش ثبت گردید. زمان قطع تست ورزش هنگامی بود که بیمار دچار خستگی یا درد قلبی پیشرونده می‌شد و یا افت قطعه ST به میزان  $0.3/mv$  پیدا می‌کرد. میزان افت قطعه ST در اشتقاق‌هایی که بیشترین مقادیر افت قطعه ST را داشتند محاسبه گردید. علاوه بر این به بیماران توصیه گردید که تعداد دفعات حمله درد قلبی را در طی این سه هفته یادداشت کنند. با توجه به تداخلاتی که برخی مواد نظیر چای در سطح تنوفیلین خون ایجاد می‌کنند به تمامی بیماران توصیه‌های لازم در مورد مصرف مقدار مشخص چای داده شد.



نمودار ۱: توزیع فراوانی تعداد حملات آنژین قلبی در طی سه هفته در گروه مورد و شاهد

جدول ۱: میانگین  $\pm$  انحراف معیار نتایج تست ورزش در دو گروه مورد و شاهد بیماران تحت مطالعه

شاخص	گروه	دارونما	تثوفیلین	P value
مدت زمان تست ورزش (ثانیه)		۳۸۲±۶۲	۵۳۱±۱۹۸	۰/۰۳۶
زمان افت قطعه ST به میزان ۱ mm (ثانیه)		۲۷۴±۱۲۴	۳۶۶±۱۳۰	٪۳۸۷
زمان بروز درد قلبی (ثانیه)		۲۸۸±۶۹	۳۱۰±۱۶۵	۰/۷۸۱
مدت زمان ریکاوری (ثانیه)		۱۰۲±۷۹	۹۹±۵۳	۰/۸۹۹
پایه:				
PR (در دقیقه)		۸۸±۱۴	۸۸/۶±۱۷	۰/۹۳۳
SBP (میلی متر جیوه)		۱۲۷±۱۴	۱۱۸±۹	۰/۱۲۲
DBP (میلی متر جیوه)		۷۶±۶	۷۰±۱۰	۰/۱۵۱
RPP (میلی متر جیوه)		۱/۴±۰/۳۶	۱/۳±۰/۲۲	۰/۴۳۱
بروز آنژین:				
PR (در دقیقه)		۱۳۰±۱۷	۱۴۲±۳۶	۰/۵۴۱
SBP (میلی متر جیوه)		۱۳۸±۱۳	۱۲۶±۲۳	۰/۳۵۶
DBP (میلی متر جیوه)		۷۸±۴	۶۶±۱۱	۰/۰۵۲
RPP (میلی متر جیوه)		۱/۰۳±۰/۱۸۶	۰/۹۶±۰/۳۷۶	۰/۷۲۴
پیک ورزش:				
PR (در دقیقه)		۱۴۵±۱۶	۱۵۹±۱۴	۰/۰۵۷
SBP (میلی متر جیوه)		۱۴۴±۲۱	۱۳۶±۱۵	۰/۳۵۸
DBP (میلی متر جیوه)		۷۶±۶	۷۴±۹	۰/۶۰۲
RPP (میلی متر جیوه)		۰/۹۸±۰/۲۴۴	۰/۸۳±۰/۱۰۶	۰/۰۹۱
ریکاوی:				
PR (در دقیقه)		۱۲۵±۲۵	۱۴۴±۲۳	۰/۰۹۸
SBP (میلی متر جیوه)		۱۴۳±۱۸	۱۳۶±۱۵	۰/۳۷۴
DBP (میلی متر جیوه)		۷۷±۴	۷۴±۹	۰/۳۹۱
RPP (میلی متر جیوه)		۱/۱۶±۰/۲۶	۰/۹۲±۰/۱۲۳	۰/۰۱۸
میزان افت قطعه ST در پیک ورزش (میلی متر)		۲/۶±۰/۵۴۸	۲/۴±۰/۵۴۸	۰/۵۸
میزان افت قطعه ST در زمان شروع درد (میلی متر)		۲/۳±۰/۵۷۷	۲/۵±۰/۷۰۷	۰/۷۸۹
در زمان افت قطعه ST به میزان ۱mm:				
PR (در دقیقه)		۱۲۹±۱۵	۱۳۹±۸/۹	۰/۲۵۷
SBP (میلی متر جیوه)		۱۴۲±۸	۱۲۴±۱۱	۰/۷۳
DBP (میلی متر جیوه)		۸±۰/۰۰۰	۷۶±۵/۴	۰/۱۴۱
RPP (میلی متر جیوه)		۱/۰۴±۰/۱۹	۰/۷۲±۰/۲۹	۰/۰۴۹

PR: ضربان قلب، SBP: فشار خون سیستولی، DBP: فشار خون دیاستولی، RPP: فشار خون سیستولی / ضربان قلب

## بحث

مطالعه ما نشان داد که مصرف تئوفیلین در بیماران با آنژین صدری به همراه آنژیوگرافی طبیعی عروق کرونری (سندرم X) می‌تواند باعث کاهش حملات درد قلبی و نیز افزایش تحمل تست ورزش در این بیماران شود، اما اثر واضحی بر افزایش زمان بروز درد قلبی در هنگام تست ورزش و بهبود تغییرات قطعه ST در حین تست ورزش نداشته است.

در مطالعه ای که توسط الیوت<sup>۱</sup> و همکارانش در بیمارستان جورجیا<sup>۲</sup> لندن بر روی ۱۳ بیمار (۱۱ زن و ۲ مرد) به انجام رسید آمینوفیلین خوراکی، باعث کاهش حملات درد قلبی و افزایش درد قلبی در هنگام تست ورزش شد، اما اثرات آن بر دیگر علائم و تغییرات قطعه ST قابل توجه نبوده است [۴]. در مطالعه یاشیو<sup>۳</sup> و همکارانش که آمینوفیلین را به صورت داخل وریدی در بیماران استفاده کردند هم به لحاظ بالینی افزایش آستانه درد پذیری بیمار و کاهش حملات آنژین شد و هم به لحاظ پاراکلینیک باعث کاهش میزان افت قطعه ST در هنگام انجام تست ورزش گردید، یافته‌ای که در مطالعه ما مشاهده نشده است [۱۵]. این یافته‌ها در مطالعه امدین<sup>۴</sup> و همکارانش که بر روی ۱۲ بیمار تأیید شده سندرم X با استفاده از آمینوفیلین تزریقی به عمل آمد نیز مورد تأیید قرار گرفت [۹].

در مطالعه‌ای که اینوب<sup>۵</sup> بر روی ۲۶ بیمار با سندرم X شناخته شده انجام داد مشاهده کرد مصرف آمینوفیلین تزریقی در آن دسته از بیماران با سندرم X که در اسکن با تالیوم ۲۰۱، اختلالات غیر طبیعی قابل برگشت در پرفیوژن

داشتند بهبودی تغییرات قطعه ST و زمان وقوع افت قطعه ST در حین تست ورزش به وضوح طولانی‌تر می‌شود. ابهام در مورد مکانیسم‌های دخیل در پاتوژن این بیماران وجود دارد. هر چند این بیماران مکانیسم‌های غیر ایسکمی داشته و از افزایش حساسیت به درد رنج می‌برند و فقط تعداد اندکی از این بیماران ایسکمی تأیید شده میوکارد دارند [۲]. همچنین اختلالات در گردش خونی کرونر یک نقش کلیدی در این بیماران دارد [۱۲].

یکی از مکانیسم‌های پاتوژنیک که جهت بروز درد قلبی در این افراد مطرح است، تغییرات احساس درد و احشایی و پیکری در این افراد است [۶، ۱۳]. به علت تغییر در آستانه درد این بیماران دقیقاً روشن نشده است. اما تغییراتی در میانجی‌های درد را در این امر دخیل می‌دانند [۱۱]. که از جمله این میانجی‌ها می‌توان از آدنوزین نام برد [۱۴، ۳] به طوری که آمینوفیلین از طریق مهار گیرنده‌های آدنوزینی باعث افزایش آستانه بروز درد آنژینی در این بیماران می‌شود.

نهایتاً با توجه به فراوانی نسبتاً شایع بیماران آنژینی با آنژیوگرافی طبیعی عروق کرونری و عدم پاسخ درماناتیک به داروهای متداول ضد ایسکمی و نیز نتایج دلگرم کننده کارآزمایی‌های بالینی انجام شده در مورد اثرات مفید داروهای خانواده متیل‌گزانتین‌ها بر روی علائم این بیماران، پیشنهاد می‌شود که مطالعات آینده در این زمینه بر روی تعداد بیشتری از بیماران با دوره‌های درمانی طولانی‌تری به انجام برسد. تا به طور قطعی مطرح کرد که داورهای این خانواده در درمان سندرم X مؤثر هستند.

1- Elliott  
2- St.Georgeo  
3- Yashio  
4- Emdine  
5 Inobe

## منابع

- [1] Braunwald E: Text book of Heart Disease. W.B. Saunders company . New york 2001. 6th ed. Volume 2 pp: 1328-30
- [2] Carloski J: Athophysiology and management of pts. with chest pain and normal coronary arteriograms (Cardiac syndrom X). *Cirevlation*, 2004; 109; 568-72.
- [3] Crea F, Pupita G, Galassi AR, el-Tamimi H, kaski JC, Davies GJ, Maseri A: Role of adenosine in Pathogenesis of anginal Pain. *Circulation*, 1990; 81(1): 164-72.
- [4] Elliott PM, krzyzowska – Dickinsons K, Calvino R, et al: Effect of oral aminophylline in patients with angina and normal coronary arteriogram (cardiac syndrome X). *Heart*, 1997; 77(6): 523-6.
- [5] Emdine M, Picano E, Lattanzi F, L'Abbate A: Improved exercise capacity with acute aminophylline adminstration in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol.*, 1989; 14(6): 1450-3.
- [6] Hauhan A, et al: Abnormal cardiac Pain Perception in syndrome X. *J Am Coll Cardiol.*, 1994; 24: 329.
- [7] Heller GV, Barbour MM, Dweik RB, Corning JJ, Mc Clellan JR, Garber CE: Effects of intravenous theophylline on exercise – induced myocardial Ischemia. I.Impact on the ischemic threshold. *Am J Coll Cardiol.*, 1993; 21(5):1075-9
- [8] Juan Carlos Kaski, Glulia Russo, Cardiac syndrome X: An overview. St. Georg's Hospital Medical school. London. 2000; pp: 304-7.
- [9] Inobe Y, Kugiyama K, Mortia E, Kawano H, Okumura K, Tomiguchi S, et al: Role of adenosine in pathogenesis of syndrome X: assesment with coronary hemodynamic measurements and thallium – 201 myocardial single – photon emission computed tomography. *J Am Coll Cardiol.*, 1996; 28(4): 890-6.
- [10] Kaski JC, Crea F, NihoyannoPoulos P, Hackett D, Maseri A: Transient myocardial ischemia during daily life in patients with syndrome X. *Am J Cardiol.*, 1986; 58(13):1242-7.
- [11] Maseri A, Crea F, Kaski JC, Crake T: Mechanisms of angina pectoris in syndrome X. *J Am Coll Cardiol.*, 1991; 17(2): 499-506.
- [12] Pissi C, Manfxini O, Fantana F, B ugiardini R: ACEI and 3-Hydroxy-3- Methylglvtaryl coenz\_ yme A reductase in cardiac syndrom X. *Cirevlation*, 2004 ; 109 : 53 – 58
- [13] Shapiro LM, Crake T, Poole–Wilson PA: IS altered cardiac sensation responsible for chest Pain in patients with normal coronary arterises? Clinical observation during cardiac catheterisat\_ ion. *BMJ.*, 1988; 296(6616):170-1
- [14] Sylven C: Mechanisms of Pain in angina Pectoris a critical review of the adenosin hypothesis. *Cardiavasc Drugs Ther.*, 1993; 7(5): 745-59.
- [15] Yoshio H, shimizu M, Kita Y, Ino H, Kaku B, Taki J, Takeda R.: Effect of short – trem aminophylline adminstration on cardiac functional reserve in patients with syndrome X. *J Am Coll Cardiol.* 1995; 25(7): 1547-51.

# The Effects of Oral Theophylline in Patients with Cardiac Syndrome X

V. Mokhberi MD<sup>1\*</sup>, A. Mohseni Kyasari MD<sup>1</sup>, B. Bagheri MD<sup>1</sup>

1-Assistant Professor of Cardiology, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

**Background:** Patients with cardiac syndrome X are affected by exertional angina, positive exercise test, normal coronary arteriogram. It seems that these people have an altered perception of cardiac pain, due to increased sensitivity to adenosine. Previous studies have shown that intravenous or oral aminophylline, an adenosine receptor blocker, improves exercise tolerance in patients with this disorder. In this study the effects of oral theophylline on clinical presentations and exercise test in patients with cardiac syndrome X referring to Cardiology clinic of Imam Khomeini hospital in Sari were studied during the year 2003.

**Materials and Methods:** This study was a double-blind placebo controled clinical trial done on the patients with cardiac syndrome X. Twenty Patients (18 women and 2 men), mean age 50 years, with syndrome X were studied. Patients were randomly divided into two control and case groups, both of the groups had similar basic features.

In the case group theophylline with the dose of 150 to 225mg (according to the age and cigarette smoking was given twice a day, and the control group received placebo for three weeks. All patients underwent treadmill exercise testing at the end of the three week period. The number of episodes of chest pain was recorded. Two paired student's t test was used for comparison of the obtained results.

**Results:** In this study the total exercise duration in the case group was longer than the control group ( $p<0.05$ ), and the number of episodes of chest pain in the case group was less than the control group ( $p<0.05$ ). There was no significant differences in the magnitude of ST segment at the peak of exercise and the time of angina at exercise test between the two groups.

**Conclusion:** It seems that oral theophylline has a favorable effects on the control of the symptoms of cardiac syndrome X like the duration of exercise test and the number of episodes of chest pain, but its effects on the symptoms and ST segment changes need further studies.

**Key words:** Cardiac Syndrome X, Theophylline, Chest pain, Exercise test

\* Corresponding author: Tel:(0151)3248078, Fax(0151)2228484, E-mail: mokhberi27@yahoo.com

*Journal of Rafsanjan University of Medical Sciences and Health Services, 2004, 3(3): 149-155*