

میزان نیاز به اینوتروپ در بیماران دریافت کننده پیوند عروق کرونر با دو روش بیهوشی متفاوت

چکیده

ویژگی فارماکولوژیکی منحصر به فرد داروی پروپوفول که باعث بیداری سریع از بیهوشی می‌گردد، باعث شد که این دارو جای خود را در اعمال جراحی عروق کرونر قلب باز کند. اما دغدغه‌های ناشی از اثرات بالقوه اینوتروپ متفاوت این دارو، استفاده از آن را بر این بیماران محدود کرده است. در این تحقیق تأثیرات این دارو بر وضعیت همودینامیک در مقایسه با مورفین در بیماران جراحی قلب باز(پیوند عروق کرونر) مورد مطالعه قرار گرفته است. این مطالعه بر روی ۶۰ بیمار با کلاس آ.اس.آ.(American Society of Anesthesiology=ASA) II و III و کسر بازده خروجی بیش از ۳۵٪ و بدون سابقه سکته قلبی اخیر انجام گرفته است. نحوه انتخاب بیماران جهت دریافت داروی بیهوشی کاملً تصادفی بود. در یک گروه، جهت نگهداری بیهوشی حین پمپ قلبی - ریوی پروپوفول به میزان $50\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ و فنتانیل $1\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ به صورت انفuzیون و در گروه دیگر مورفین به میزان $4\text{ mg}/\text{kg}$ - $3\text{ mg}/\text{kg}$ به اضافه میدازولام $0.1\text{ mg}/\text{kg}$ به صورت بولوس تجویز شده است. روش القای بیهوشی عمومی در هر دو گروه به صورت یکسان با میدازولام $1.5\text{ mg}/\text{kg}$ - $1.0\text{ mg}/\text{kg}$ و مورفین $0.4\text{ mg}/\text{kg}$ - $0.3\text{ mg}/\text{kg}$ و سدیم تیوپتال $3-4\text{ mg}/\text{kg}$ و پانکرونیوم $0.5\text{ mg}/\text{kg}$ به نسبت مساوی استفاده شد. لازم به ذکر است که به علت اثرات تضییف کننده متفاوت هالوتان بر روی قلب 15 دقیقه قبل از شروع پمپ این دارو قطع می‌شد و حین جداسازی از پمپ و پس از آن نیاز به اینوتروپ براساس فشار خون متوسط شریانی و فشار ورید مرکزی (C..V.P) مورد ارزیابی قرار می‌گرفت، به طوری که هنگامی که فشار ورید مرکزی بیشتر از 14 میلی‌متر جیوه و فشار متوسط شریانی کمتر از 80 میلی‌متر جیوه بود اپی‌نفرین به صورت انفوزیون با دوز $0.2\text{ }\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ شروع می‌شد و تا حداقل $0.5\text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$ افزایش می‌یافتد. از کل بیماران مورد مطالعه، 37 بیمار نیاز به اینوتروپ پیدا کردند که از این تعداد 24 بیمار جهت بیهوشی حین پمپ مورفین دریافت کرده بودند، در حالی که تنها 12 بیمار، داروی بیهوشی پروپوفول دریافت کرده بودند($P<0.05$). این مطالعه نشان داد بیمارانی که مورفین دریافت کرده بودند، جهت جداسازی از پمپ نیاز به اینوتروپ اپی‌نفرین بیشتر نسبت به گروه پروپوفول داشتند. بنابراین گروه پروپوفول در مقایسه با گروه مورفین ثبات همودینامیکی بیشتر و نیاز به اینوتروپ اپی‌نفرین کمتری داشتند.

*دکتر شهربانو شهبازی I

دکتر مازیار فلاحت II

کلیدواژه‌ها: ۱- بازپس قلبی ریوی ۲- اینوتروپ ۳- بیهوشی
۴- جراحی پیوند عروق کرونر

تاریخ دریافت: ۱۵/۲/۸۳، تاریخ پذیرش: ۲۸/۴/۸۳

I) استادیار گروه بیهوشی، بیمارستان سعدی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شیراز. (مؤلف مسئول)

II) دستیار بیهوشی، دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی شیراز.

مقدمه

فاکتورهای پایه مورد بررسی قرار گرفت. بیماران معتاد از مطالعه حذف گردیدند. بیماران دریافت کننده پیوند عروقی از شریان پستانی داخلی(Internal Mammary Artery) و یا ورید صافن(Saphenous Vein) بودند. طول مدت پمپ در همه بیماران کمتر از ۲ ساعت بود.

مانیتورینگ شامل پایش تهاجمی فشار شریانی سرخرگ رادیال(Radial Arterial Line) همراه با پایش فشار ورید مرکزی(Central Venous Pressure) از طریق سیاهرگ جوگولار داخلی(Internal Jugular Vein) و همچنین پایش مداوم نوار قلب از طریق لید II انجام گرفت. القای بیهوشی هر دو گروه از بیماران به طور یکسان با میدازولام ۱۵mg/kg /۰.۱۰-، پانکرونیوم برومید ۱۵mg/kg /۰.۰۱-، مورفین ۴mg/kg /۰.۳- و پنتوتال ۴mg/kg /۰.۰۳- انجام شد. جهت نگهداری بیهوشی، از هالوتان به میزان ۵٪ و گازهای نیتروس و اکسیژن به میزان مساوی استفاده شد.

به علت اثرات تضعیف کننگی هالوتان بر روی قلب، ۱۵ دقیقه قبل از شروع پمپ در هر دو گروه هالوتان قطع شد. حین شروع پمپ در گروه دریافت کننده پروپوفول، این دارو به صورت انفوژیون با دوز ۵۰µg/min با کمک پمپ انفوژیون شروع گردید و فنتانیل نیز با دوز ۱µg/kg/min /۰.۰۱- به صورت انفوژیون تجویز شد. در گروه دوم نیز مورفین با دوز ۴mg/kg /۰.۰۳- پانکرونیوم به میزان ۱۵mg/kg /۰.۰۱- و میدازولام نیز به میزان ۱۵mg/kg /۰.۱۰- به صورت یک جا درون پمپ ریخته شد.

تغییر سرعت انفوژیون در گروه اول و تکرار دوز مجدد در گروه دوم، با تجزیه و تحلیل عمق بیهوشی براساس تغییرات همودینامیک بیماران، مانند تغییرات فشار خون و یا در صورت مشاهده تعزیری و هر گونه حرکت در بیماران، صورت گرفت. در گروه دوم، هنگام گرم کردن بیماران دوز مجدد مورفین و پاولون تجویز شد.

در هنگام جدا شدن از پمپ شروع انفوژیون اینوتروپ براساس وضعیت فشار خون متوسط شریانی و نیز میزان فشار ورید مرکزی مورد ارزیابی قرار گرفت. در شرایطی که فشار متوسط شریانی کمتر از ۸۰ میلی متر جیوه و فشار

اصول پایه بیهوشی برای پیوند عروق کرونر براساس ثبات همودینامیک و کاهش ایسکمی قلب استوار است. روش‌های معمول بیهوشی جهت این عمل به طور عمده، تجویز دوزهای بالای مخدر می‌باشد که این خود موجب طولانی شدن زمان نیاز به دستگاه تنفس مصنوعی بعد از عمل شده و باعث توقف بیشتر در بخش مراقبت‌های ویژه می‌شود پژوهش‌های اخیر نشان دهنده استفاده از پروپوفول به عنوان داروی بیهوشی جهت این عمل جراحی می‌باشد. مزیت عمده پروپوفول در مقایسه با روش تجویز دوزهای بالای مخدرا کوتاه بودن مدت زمان ریکاوری بیمار و کوتاه شدن مدت زمان توقف در بخش مراقبت‌های ویژه می‌باشد.^(۱)

با توجه به خواص اینوتروپ منفی این دارو نگرانی‌هایی در مورد تجویز پروپوفول در بیماران پیوند عروق کرونر وجود دارد. از طرف دیگر تحقیقات نشان دهنده ثبات نسبی همودینامیک به دنبال تجویز پروپوفول می‌باشد.^(۲) از این رو پژوهش حاضر جهت بررسی ثبات همودینامیک بیماران هنگام جدا شدن از پمپ در ۲ گروه بیمارانی که یکی داروی مورفین و دیگری، پروپوفول دریافت نموده‌اند، انجام گرفته است.

روش بررسی

این مطالعه به روش کارآزمایی بالینی آینده‌نگر و تصادفی صورت گرفته است. تعداد نمونه براساس کار مشابه و مشاوره با آماردان‌ها ۶۰ نفر انتخاب شد. بیماران به ۲ گروه ۳۰ نفری تقسیم شدند که تحت عمل جراحی پیوند عروق کرونر قرار می‌گرفتند.

کلاس آ.اس.آ. بیماران II و یا III بود. در بیماران مورد مطالعه کسر بازده خروجی قلب(Ejection Fraction) بیش از ۳۵ بود و در ضمن، هیچ کدام سابقه سکته اخیر قلبی(در مدت زمان کمتر از ۶ ماه) نداشتند. رده سنی بیماران بین ۴۰ تا ۸۰ سال بود و به صورت کاملاً تصادفی از دو جنس مختلف انتخاب شدند. وزن بیماران در محاسبه میزان داروی مورد نیاز دخالت داشت و همچنین به عنوان یکی از

۳۷ نفر از بیمارانی که به اینوتروپ اپی‌نفرین نیاز پیدا کردند میانگین وزنی $62/28$ کیلوگرم داشتند در حالی که 23 نفر از بیمارانی که به اینوتروپ احتیاج پیدا نکردند میانگین وزنی $65/48$ کیلوگرم داشتند.

با بررسی‌های آماری با روش T-test اختلاف بین میانگین وزنی 2 گروه معنی‌داری نبود. اختلاف میانگین وزنی و سنی در 2 گروه دریافت کننده داروی بیهوشی نیز معنی‌دار نبود به عبارتی نه سن و نه وزن هیچ کدام فاکتور مخدوش کننده به حساب نمی‌آید(جدول شماره ۱).

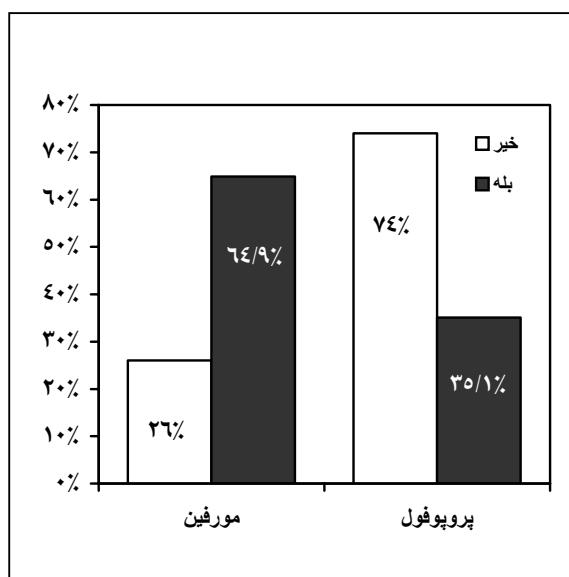
جدول شماره ۱ - جدول اطلاعات دموگرافیک

میانگین سنی	میانگین وزن	
$61/02$	$60/65$	پروپوفول
$60/7$	$59/93$	مورفین

ورید مرکزی کمتر از 14 میلی‌متر جیوه بود به بیمار حجم داده می‌شد. شروع اپی‌نفرین در شرایطی که فشار متوسط شریانی کمتر از 80 میلی‌متر جیوه و فشار ورید مرکزی بالای 14 میلی‌متر جیوه بود، صورت می‌گرفت. ابتدا اپی‌نفرین با حداقل دوز $0.2\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ به صورت انفوژیون شروع شده و در صورت نیاز تا $0.5\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ بالا برده می‌شد.

نتایج

از 37 بیمار نیازمند به اپی‌نفرین، 24 بیمار($64/9\%$) جهت نگهداری بیهوشی مورفین دریافت کرده بودند در حالی که تنها 13 بیمار($35/1\%$) پروپوفول دریافت کرده بودند(نمودار شماره ۱). بر اساس تحلیل آماری با کمک آزمون کای اسکوار ارتباط معنی‌داری بین نوع داروی بیهوشی و نیاز به اینوتروپ اپی‌نفرین به دست آمد($P<0.05$).

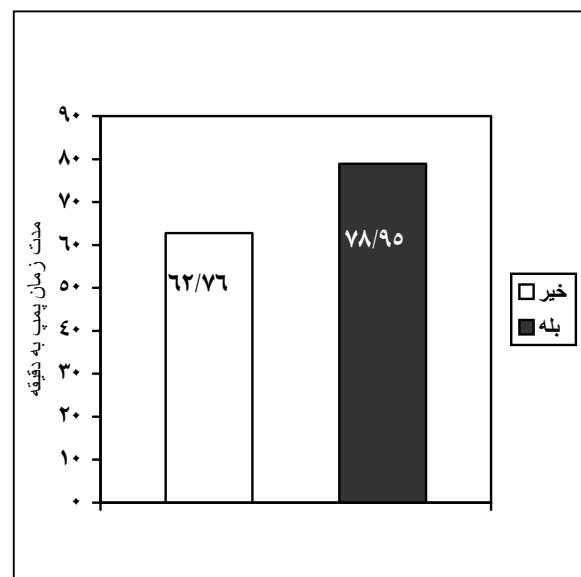


به 30 نفر از بیماران جهت نگهداری بیهوشی (Maintenance) مورفین تحویز شد و به 30 نفر از بیماران پروپوفول داده شد. گروه دریافت کننده مورفین، مدت زمان پمپ $89/66$ دقیقه داشتند در حالی که گروه دریافت کننده پروپوفول، میانگین مدت زمان پمپ $57/27$ دقیقه داشتند. با روش تحلیل آماری T-test اختلاف بین میانگین مدت زمان پمپ 2 گروه معنی‌دار بود($P<0.05$). از تعداد بیماران نیازمند به اینوتروپ 27 بیمار مرد و 10 بیمار زن بودند و از بیمارانی که به اینوتروپ نیاز پیدا نکردند تعداد 10 بیمار زن و 13 بیمار مرد بودند. بر طبق آزمون آماری کای اسکوار ارتباط معنی‌دار آماری بین جنس بیماران و نیاز به داروی اینوتروپ اپی‌نفرین پیدا نشد($P>0.05$). 37 نفر از بیمارانی که نیاز به اینوتروپ اپی‌نفرین پیدا کردند میانگین زمانی پمپ $78/95$ دقیقه داشتند و 23 نفر از بیمارانی که نیاز به اینوتروپ نداشتند میانگین زمانی $62/76$ دقیقه داشتند به عبارتی بیمارانی که نیاز به اینوتروپ اپی‌نفرین داشتند میانگین مدت زمان پمپ طولانی‌تری نیز داشتند(نمودار شماره ۲). با تحلیل آماری با روش T-Test، اختلاف بین میانگین مدت زمان پمپ 2 گروه، معنی‌دار بود($P<0.05$).

37 نفر از بیماران نیاز به اینوتروپ اپی‌نفرین پیدا کردند که میانگین سنی این افراد 60 تا 65 سال بود و 23 نفر از بیمارانی که نیاز به اینوتروپ اپی‌نفرین پیدا نکردند میانگین سنی 24 تا 61 سال داشتند. با بررسی‌های آماری با روش T-Test اختلاف بین میانگین سنی دو گروه معنی‌دار نبود.

زمان خارج کردن لوله تراشه نیز در گروه پروپوفول کمتر بود.^(۷) در مقایسه ۲ گروه دریافت کننده پروپوفول و اکسیکن حین جداسازی از پمپ نیز گروه دریافت کننده پروپوفول مدت زمان جداسازی از پمپ کوتاهتری داشت.^(۸) در مطالعه حاضر، تعداد ۳۷ نفر(۵۹٪) از بیماران هنگام جدا شدن از پمپ نیاز به اینوتروپ اپی‌نفرین پیدا کردند که ۶۴/۹٪ از این بیماران جهت نگهداری بیهوشی مورفین دریافت کرده بودند در حالی که تنها ۲۵/۱٪ از بیماران پروپوفول دریافت کرده بودند. بیمارانی که نیاز به اینوتروپ اپی‌نفرین پیدا کردند، میانگین مدت زمان پمپ ۷۸/۹۵ دقیقه و بیمارانی که نیاز به اپی‌نفرین نداشتند مدت زمان پمپ ۶۲/۷۶ دقیقه داشتند. به عبارتی بیماران نیازمند به اینوتروپ اپی‌نفرین میانگین مدت زمان پمپ طولانی‌تری داشتند. مدت زمان پمپ در مقالات مختلف به عنوان یک فاکتور مهم و تاثیرگذار در نیاز داشتن به اینوتروپ، هنگام جدا شدن از پمپ مطرح شده است.^(۹) در مطالعه ما گروه دریافت کننده مورفین مدت زمان پمپ ۸۹/۶۶ دقیقه و گروه دریافت کننده پروپوفول مدت زمان پمپ ۵۷/۲۷ دقیقه داشتند. حال این مساله مطرح می‌شود که کدام مورد به عنوان فاکتور اثرگذار در دنیا به اینوتروپ اپی‌نفرین مطرح است(داروی بیهوشی مورفین در مقایسه با پروپوفول و یا مدت زمان پمپ طولانی‌تر؟). برای حذف اثر متغیر مخدوش کننده از روش لایه‌بندی نمونه (Stratification) استفاده شد.

در مطالعه حاضر، برای جدا کردن اثر مدت زمان پمپ و دارو از یکدیگر، ابتدا افراد را براساس مرز ۷۰ دقیقه برای زمان پمپ به ۲ گروه مساوی و کمتر از ۷۰ دقیقه و بالاتر از ۷۰ دقیقه تقسیم کرده و سپس تاثیر دارو در استفاده از اینوتروپ بررسی شده است، که این تاثیر معنی دار بود ($OR=6/39$ و حدود اطمینان ۹۵٪/۲۲٪-۳۶٪). در مرحله بعد افراد را بر اساس نوع دارو به ۲ گروه ۱ و ۲ تقسیم کرده و سپس تاثیر زمان پمپ بر استفاده از اینوتروپ سنجیده شده است که زمان پمپ تاثیر معنی داری نداشت($OR=0/98$ و حدود اطمینان ۹۵٪/۶۴٪-۰٪). در این روش تجزیه و تحلیل از متد مانتل - هنزل استفاده شده است که روشنی برای



نمودار شماره ۲- مقایسه میانگین مدت زمان پمپ در گروه نیازمند به اینوتروپ

بحث و نتیجه‌گیری

اکثر بیمارانی که تحت عمل پیوند عروق کرونر قرار می‌گیرند دچار درجاتی از اختلال عمل کرد بطن‌های قلب می‌باشند.^(۲) در مطالعه حاضر، اثر ۲ داروی بیهوشی متفاوت بر روی ۲ گروه از بیماران که تحت عمل پیوند عروق کرونر قرار گرفتند، مورد بررسی قرار گرفته است. مطالعات متعدد انجام شده حاکی از ثبات همودینامیک بیشتر با انفوژیون پروپوفول در مقایسه با دوزهای بالای مورفین جهت نگهداری بیهوشی می‌باشد.^(۴) در گروهی دیگر از مقالات نیز، پروپوفول به صورت وابسته به مقدار به عنوان یک عامل حفاظت‌کننده عمل کرد میوکارد در اعمال جراحی عروق کرونر ذکر شده است.^(۵)

در مطالعه‌ای که توسط سیندلیک و دیگر همکارانش انجام شده است، پروپوفول موجب ثبات پرفوژیون میوکارد حین جراحی عروق کرونر شده است. در این مطالعه هیچ گونه نشانه‌ای از ایسکمی حین عمل که با جایه‌جایی قطعه ST در لیدهای II، V5 و aVL نوار قلب همراه باشد مشاهده نشد.^(۶) در مطالعه‌ای دیگر، بیماران دریافت کننده پروپوفول در مقایسه با گروه دریافت کننده میدازولام و فنتانیل نیاز کمتری به اینوتروپ هنگام جدا شدن از پمپ داشتند. همچنین

Anesthesia. 4 th ed. Philadelphia: W.B. Sanders Company; 1999, P. 1170.

4- Christina T. Mora, Carolyn Dudeck, Marc C. Torjman, Paul F. White. The effects of anesthetic technique on the hemodynamic response and recovery profile in coronary revascularization patients. Anesth Analg, 1995; 81: 900-10.

5- David M. Ansley, Zhengyuan Xia. Propofol preservation of myocardial function in patients undergoing coronary surgery using cardiopulmonary bypass is dose dependent. Anesthesiology, 2003; 98: 1028.

6- Sindelic R, Vlaj kovic G, Ristic M. Stability myocardial perfusion during revascularization under propofol Anesthesia. Acta chir Iugosl, 2001; 48: 13-17.

7- Collard E, Delire V, Mayne A, Jamart J, Louagie Y, Gonzalez M, et al. Propofol-alfentanil versus fentanyl-Midazolam in coronary artery surgery. J cardiothorac vas Anesth 1996; 10: 869-76.

8- Leinok, Nuness, Vltap, Pikaneno, Takolaa. The effect of sedation on weaning following coronary artery bypass grafting: propofol versus oxycodone-thiopental. Acta Anaesthesiol Scand 2000; 44: 369-77.

9- M Muller, A Junger, M Brau, M.M. Kwapisz, E. Schindler, H. Akinturk, et al. Incidence and risk calculation of inotropic support in patients undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass using an automated anaesthesia record-Keeping system. Br. J. Anaesth 2002; 89: 398-404.

10- Christoph Schmidt, Carl Roosens, Michel Stryuys, Yvon J.M Detyek, Guidovan Nooten, Hugo Van Aken. Contractility in humans after coronary artery surgery. Anesthesiology 1999; 91: 58-70.

حذف اثر متغیر مخدوش کننده است. بنابراین مطالعه حاضر نشان داد که استفاده از پروپوفول به عنوان داروی بیهوشی حین پمپ باعث می شود تعداد کمتری از بیماران برای جدا شدن از پمپ قلبی ریوی به داروی اپینفرین نیاز پیدا کنند. مطالعه کریستینا و همکارانش در دانشگاه آتلانتا نیز که در مورد بررسی اثر تکنیک بیهوشی در پاسخ همودینامیک بیماران دریافت کننده عروق کرونر انجام شد، نشان داد که تعداد کمتری از بیماران دریافت کننده پروپوفول در مقایسه با بیماران دریافت کننده مادر هنگام جداسازی از پمپ قلبی به اینوتروپ نیاز پیدا کردند.^(۴)

در مطالعه کریستوف و همکارانش نیز، پروپوفول باعث کاهش انقباض پذیری میوکارد در بیماران با عمل جراحی عروق کرونر نشد، در این مطالعه نتیجه گیری شده است که کاهش فشار خون نباید به عنوان نتیجه کاهش انقباض پذیری میوکارد تلقی شود بلکه باید به عنوان نتیجه عدم کفايت بار

بطني(Ventricular Loading) در نظر گرفته شود.^(۱۰)

در مطالعه حاضر، اختلاف معنی دار آماری بین میانگین وزن و سن افراد در نیاز به داروی اینوتروپ به دست نیامد. با توجه به نتایج فوق به نظر می رسد که بیهوشی بر پایه داروی پروپوفول حین پمپ در بیماران جراحی قلب بتواند جایگزین مناسبی برای داروهای قدیمی نظیر مورفين باشد. به عنوان نتیجه گیری نهایی می توان گفت که نگهداری بیهوشی با پروپوفول و فنتانیل، در مقایسه با مورفین در جراحی قلب موجب ثبات همودینامیک بهتر و در نتیجه نیاز کمتر به داروی اینوتروپ اپینفرین می شود.

منابع

1- Paul S. Myles, Mark R. Buckland, Anthony M. Weeks, Michael A. Bujor, Mark Langley, John T. Moloney, et al. Hemodynamic effects, Myocardial ischemia, and timing of tracheal extubation with propofol-based anesthesia for cardiac surgery. Anesth Analg 1997; 84: 9-12.

2- G.N. Ruseel, E.L. Wright, M.A. Fox, E.J. Douglas, I.D. Cock Shot. Propofol-Fentanyl anaesthesia for coronary artery surgery and cardiopulmonary bypass. Anaesthesia, 1989; 44: 205-8.

3- Manuel L. Fontes, Roberta L. Hines. Cardiac

The Need of Inotrope in Coronary Artery Bypass Grafting with two Methods of Anesthesia

/
***Sh. Shahbazy, MD** // **M. Falahat, MD**

Abstract

Propofol's unique pharmacokinetic profile offers advantages for rapid emergence in patients after coronary artery bypass graft surgery. However, concern for negative inotropic properties potentially limits its usage in these patients. The present study was undertaken to compare the hemodynamic effects of anesthesia, with propofol base versus morphine base, on usage of inotrope during weaning off cardiopulmonary bypass. This study was conducted on 60 patients with A.S.A II, III, EF>35% without history of recent myocardial infarction. We randomized 60 patients undergoing CABG surgery to receive either a propofol-based (propofol 50 µg/kg/min+ fentanyl 0.1 µg/kg/min as infusion) or morphine-based (morphine 0.3-0.4 mg/kg+Midazolam 0.1-0.15 mg/kg as bolus) anesthesia during pump. Either group underwent general anesthesia similarly (midazolam 0.1-0.15 mg/kg, Morphine 0.3-0.4 mg/kg, thiopental 3-4 mg/kg and pancuronium bromide 0.15 mg/kg) and it was maintained with halothane 0.5% O₂+N₂O (50%/50%). The requirement to inotrope was assessed by mean arterial blood pressure(BP) and central venous pressure(CVP). If CVP was more than 14 mmHg and mean BP was less than 80 mmHg we started infusion of epinephrine 0.02 µg/kg/min that was increased to 0.5 µg/kg/min. Thirty-seven of the patients required inotrope, out of whom, 24 patients received morphine-based anesthesia and 13 patients received propofol anesthesia($P<0.05$). The result of this trial suggests that a morphine-based anesthesia requires additional inotrope support during weaning off CPB in contrast to a propofol-based anesthesia.

Key Words: 1) Cardiopulmonary Bypass 2) Inotrope

3) Anaesthesia 4) Coronary Artery Bypass Grafting

I) Assistant Professor of Anesthesiology. Shiraz University of Medical Sciences and Health Services. Shiraz, Iran. (*Corresponding Author)

II) Resident of Anesthesiology. Shiraz University of Medical Sciences and Health Services. Shiraz, Iran.