

# بررسی مقایسه‌ای تاثیر هالوتان، ایزوفلوران و سووفلوران بر عمق بیهوشی با استفاده از مانیتورینگ BIS در اعمال کاشت حلزون در کودکان ۶-۲ ساله در بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، سال ۸۴-۱۳۸۳

## چکیده

زمینه و هدف: یکی از مسایل مهم در فارماکولوژی داروهای بیهوشی، تاثیر آنها بر عمق بیهوشی می‌باشد که جهت سنجش این تاثیر، اخیراً از مارکر مهمی به نام BIS (Bispectral index monitoring) استفاده می‌گردد. در این مطالعه سعی شد تا تاثیر سه داروی هالوتان، ایزوفلوران و سووفلوران بر عمق بیهوشی به کمک مانیتورینگ BIS ارزیابی شود. روش بررسی: این مطالعه بر روی ۱۱۴ بیمار ۶-۲ ساله که کاندید عمل جراحی کاشت حلزون در بخش گوش و حلق و بینی بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) شده بودند، انجام گردید. بیماران به سه گروه تقسیم شدند: گروه نخست شامل ۳۶ بیمار بود که جهت القای بیهوشی در آنها، از گاز هالوتان استفاده شد، برای گروه دوم که شامل ۲۴ بیمار بود، از گاز ایزوفلوران جهت القای بیهوشی استفاده شد و برای گروه سوم که شامل ۵۴ بیمار بود نیز، جهت القای بیهوشی از سووفلوران استفاده گردید. در هر بیمار، جهت مانیتورینگ عمق بیهوشی به صورت دقیق، از روش BIS استفاده گردید. همچنین زمان‌های رسیدن به بیهوشی عمومی با مانیتورینگ BIS در لحظات انتوباسیون و لارنگوسکوپی و نیز علائم حیاتی بیماران شامل فشار خون و ضربان قلب ثبت گردید. نوع مطالعه، کارآزمایی بالینی تصادفی (Randomized clinical trial) است و آزمون مورد مطالعه، آنالیز واریانس یکطرفه (One-Way ANOVA) و تست Tukey می‌باشد. یافته‌ها: متوسط BIS زمان لارنگوسکوپی در گروه نخست،  $4 \pm 1/6$ ، در گروه دوم،  $4.3 \pm 0/3$  و در گروه سوم،  $4.2/1 \pm 1/3$  بود. متوسط BIS در هنگام انتوباسیون در گروه اول،  $4.2/7 \pm 1/5$ ، در گروه دوم،  $4.2/1 \pm 2/7$  و در گروه سوم،  $4.2/4 \pm 1/3$  بود (Pvalue < 0/001). نتیجه‌گیری: تجزیه و تحلیل اطلاعات حاصله به کمک آنالیز واریانس یکطرفه (One-Way ANOVA) و انجام تست Tukey، نشان داد که از نظر تاثیر بر علائم حیاتی در جمعیت مورد مطالعه، تفاوت معنی‌داری از نظر آماری وجود نداشت و زمان رسیدن به بیهوشی عمومی با سووفلوران، نسبت به ایزوفلوران و هالوتان کمتر بود، یعنی سووفلوران جهت بیهوشی عمومی در کودکان مناسب‌تر است.

\*دکتر ولی‌ا... حسنی I

دکتر سیما جوان‌بخت II

کلیدواژه‌ها: ۱- کاشت حلزون ۲- هالوتان ۳- سووفلوران ۴- ایزوفلوران ۵- مانیتورینگ BIS

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۰/۱۴، تاریخ پذیرش: ۸۵/۵/۲۱

## مقدمه

استفاده از داروهای هوشبر استنشاقی از سالیان پیش، در القاء و نگهداری بیهوشی مرسوم بوده است. در این بین، تلاش جهت دستیابی به داروهایی که حداقل عوارض و اثرات ناخواسته را دارا باشند، ادامه دارد. جهت تعیین عمق بیهوشی

(I) استاد و متخصص بیهوشی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (\*مؤلف مسؤول).

(II) دستیار بیهوشی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

گروه نخست که ۳۶ بیمار را شامل می‌شد از MAC ۲/۵-۲٪ هالوتان + ۵۰٪ N2O و ۵۰٪ O2 جهت القای بیهوشی بهره بردند. گروه دوم که ۲۴ نفر بودند از MAC ۳-۲٪ ایزوفلوران + ۵۰٪ N2O و ۵۰٪ O2 و گروه سوم که ۱۸ نفر بودند از MAC ۵-۴٪ سووفلوران + ۵۰٪ N2O و ۵۰٪ O2 جهت القای بیهوشی بهره جستند. بعد از برقراری راه وریدی مناسب، فنتانیل با دوز ۱ میکروگرم به ازای هر کیلوگرم و آتراکوریوم با دوز ۰/۵ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم، برای هر سه گروه تزریق گردید. جریان گاز دمی سیستم (Fresh gas flow=FGF)، حدود دو برابر حجم دقیقه‌ای (Minute volume=MV) بود.

عمق بیهوشی در هر بیمار با محاسبه BIS ارزیابی می‌شد که مقادیر آن بدین صورت در نظر گرفته می‌شود: مقادیر ۱۰۰-۸۵، معادل Awake، مقادیر ۸۵-۶۵، معادل Sedation، مقادیر ۶۵-۴۰، معادل General anesthesia، مقادیر ۴۰-۳۰، معادل Deep hypnosis و مقادیر ۳۰-۰، معادل Burst suppression می‌باشد.<sup>(۵)</sup> مقادیر BIS برای هر بیمار در لحظه لارنگوسکپی و انتوباسیون، اندازه‌گیری و ثبت گردید. در ضمن زمان رسیدن به عمق بیهوشی مناسب در حین لارنگوسکپی و انتوباسیون و نیز علایم حیاتی شامل فشار خون و ضربان قلب در لحظات فوق، در جدولی که بدین منظور تدوین یافته بود، ثبت می‌گردید.

در خصوص انجام روش مطالعه، به بیمار و نیز والدین وی توضیح داده می‌شد و پس از اخذ رضایت کامل از آنها، در مطالعه وارد می‌شدند. در ضمن چنانچه بیمار تمایل به شرکت در طرح نداشت، از مطالعه خارج می‌شد. آمادگی کافی برای کنترل عوارض احتمالی نیز کاملاً وجود داشت. این اطلاعات پس از جمع‌آوری و وارد شدن به Code sheet، به برنامه رایانه‌ای جهت تجزیه و تحلیل نهایی وارد گردیدند. آزمون مورد مطالعه، آنالیز واریانس یکطرفه (One-Way ANOVA) و تست Tukey بود.

#### یافته‌ها

افراد مورد مطالعه، سه گروه بودند. در گروه اول که ۳۶

مناسب نیز از روشهای متفاوتی استفاده می‌شود که یکی از جدیدترین آنها، استفاده از یک روش کمی به نام BIS (Bispectral index monitoring) است که یک مشتق سیگنال از EEG (Electroencephalogram) است.<sup>(۱)</sup> BIS، روش مستقیم اندازه‌گیری فعالیت کورتیکوسربرال است و به طور معکوس با درجه خواب‌آوری دارو ارتباط دارد.<sup>(۲)</sup> این روش، امکان اندازه‌گیری عمق بیهوشی و تیتراسیون دقیق داروها را فراهم ساخته، در نتیجه ضمن کاهش میزان داروی مصرفی، از عوارض ناخواسته‌ای نظیر تهوع و استفراغ جلوگیری شده و در ضمن، زمان ریکاوری سریع‌تر می‌گردد و از نظر اقتصادی نیز مقرون به صرفه‌تر است.<sup>(۳)</sup>

استفاده از BIS، بویژه در کودکان، مورد توجه قرار گرفته است و تحقیقات گسترده‌ای بر روی اثرات هوشبرهای متعدد از جمله انواع قدیمی‌تر نظیر هالوتان و مقایسه آنها با انواع جدید نظیر سووفلوران و ایزوفلوران صورت گرفته است.<sup>(۴)</sup>

در این مطالعه، سعی شد تا تاثیر هوشبر قدیمی‌تری نظیر هالوتان با انواع جدیدتر نظیر ایزوفلوران و سووفلوران بر روی BIS در عمل جراحی کاشت حلزون در کودکان ۶-۲ ساله مقایسه شود تا مشخص شود که کدام یک تاثیر بیشتری دارند، همچنین زمان ایجاد این تاثیر و علایم حیاتی بیماران دریافت کننده داروها با هم مقایسه شدند.

#### روش بررسی

در این مطالعه، با انجام یک پژوهش مداخله‌ای (interventional study) از نوع کارآزمایی بالینی (clinical trial) بر روی ۱۱۴ بیمار ۶-۲ ساله که کاندید کاشت حلزون بودند، اثرات گازهای هالوتان - N2O، ایزوفلوران - N2O و سووفلوران - N2O در القای بیهوشی بر BIS، ارزیابی و مقایسه گردید. جمعیت مورد مطالعه، کودکان ۶-۲ ساله کاندید کاشت حلزون و محل انجام طرح، اطاق عمل گوش، حلق و بینی بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) دانشگاه علوم پزشکی ایران بود.

بیماران، به صورت تصادفی به سه دسته تقسیم شدند:

**جدول شماره ۲** - ارقام متغیرهای BIS، فشارخون (BP) و ضربان قلب (HR) بیماران در زمان لارنگوسکوپی و انتوباسیون در سه گروه مورد مطالعه

گروه هالوتان	گروه ایزوفلوران	گروه سووفلوران
۴۲/۷ ± ۱/۵	۴۳ ± ۰/۳	۴۲/۱ ± ۱/۳
۴۲/۷ ± ۱/۵	۴۲/۱ ± ۲/۷	۴۲/۴ ± ۱/۳
۹۸/۳ ± ۶/۹	۹۳/۷ ± ۴/۲	۹۴/۱ ± ۴/۲
۹۹ ± ۶/۴	۸۹/۳ ± ۱۲	۹۴/۴ ± ۴
۱۰۳ ± ۱۲	۱۱۱ ± ۱۰	۱۱۰ ± ۹

**بحث**

همان گونه که گذشت، در این مطالعه، اثرات هوشبر قدیمی نظیر هالوتان با نمونه‌های جدید مثل ایزوفلوران و سووفلوران، بر روی عمق بیهوشی، BIS و علایم حیاتی مشتمل بر فشارخون و ضربان قلب در زمان‌های مختلف (قبل از القای بیهوشی، پس از القای بیهوشی، زمان لارنگوسکوپی و لوله‌گذاری، حین عمل و پس از عمل) بررسی شد. تجزیه و تحلیل نتایج، نشان می‌دهد که از نظر BIS و علایم حیاتی، تفاوت آماری معنی‌داری بین سه گروه مورد نظر وجود ندارد، اما زمان لارنگوسکوپی و لوله‌گذاری برای سووفلوران، با دیگر گروه‌ها اختلاف آماری معنی‌داری دارد و با مقایسه میانگین این زمان‌ها بین سه گروه، مشخص می‌شود که زمان لارنگوسکوپی و لوله‌گذاری با استفاده از سووفلوران کاهش می‌یابد.

در مجموع، یافته‌های فوق نشان می‌دهند که گرچه ممکن است استفاده از هوشبرهای جدید مثل ایزوفلوران و سووفلوران نسبت به انواع قدیمی نظیر هالوتان، بر روی عمق بیهوشی و نیز علایم حیاتی تاثیر خاصی نداشته باشند، اما از آنجایی که القای بیهوشی با سووفلوران، مطبوع‌تر و پذیرش آن برای بیمار، بالاتر است و زمان لارنگوسکوپی و لوله‌گذاری نیز کوتاه‌تر گردیده، بنابراین در مقایسه با سایرین، استفاده از آن توصیه می‌شود.

نفر بودند، جهت القای بیهوشی از هالوتان استفاده شد. در گروه دوم که ۲۴ نفر بودند، ایزوفلوران و در گروه سوم که ۵۴ نفر بودند، سووفلوران استفاده گردید.

متوسط سنی در گروه نخست، ۳/۶ ± ۳/۲ سال، در گروه دوم، ۳/۲ ± ۱/۷ سال و در گروه سوم، ۳ ± ۰/۸ سال بود (جدول شماره ۱).

**جدول شماره ۱** - اطلاعات دموگرافیک سه گروه مورد مطالعه

گروه هالوتان	گروه ایزوفلوران	گروه سووفلوران	تعداد
۳/۶ ± ۱/۲	۳/۲ ± ۱/۷	۳ ± ۰/۸	۳۶
۳۷۶ ± ۷۷	۲۹۱ ± ۷۱	۱۷۲ ± ۴۷	۵۴

از نظر اطلاعات دموگرافیک و زمینه‌ای نظیر جنس و سن که در هر سه گروه یکسان بود، تفاوت آماری معنی‌داری بین گروه‌ها مشاهده نشد. زمان انجام لارنگوسکوپی در گروه اول، ۳۷۶ ± ۷۷ ثانیه، در گروه دوم، ۲۹۱ ± ۷۱ ثانیه و در گروه سوم، ۱۷۲ ± ۴۷ ثانیه بود (جدول شماره ۱). این یافته نشان می‌دهد که در صورت استفاده از سووفلوران، فاصله زمانی تا انجام لارنگوسکوپی، کوتاه‌تر خواهد بود. این یافته‌ها در مورد زمان انجام انتوباسیون نیز صادق است (جدول شماره ۱). جهت تجزیه و تحلیل سه گروه، از آنالیز واریانس یکطرفه (One-Way ANOVA) استفاده گردید. متوسط BIS زمان لارنگوسکوپی در گروه نخست، ۴۲/۷ ± ۱/۵، در گروه دوم، ۴۳ ± ۰/۳ و در گروه سوم، ۴۲/۱ ± ۱/۳ بود (جدول شماره ۲). در زمان لوله‌گذاری، متوسط BIS در گروه اول، ۴۲/۷ ± ۱/۵، در گروه دوم، ۴۲/۱ ± ۲/۷ و در گروه سوم، ۴۲/۴ ± ۱/۳ بود (جدول شماره ۲).

شاخص‌های همودینامیک بیماران اعم از فشار خون و ضربان قلب در زمان لارنگوسکوپی و لوله‌گذاری نیز در جدول شماره ۲ آورده شده است. با مراجعه به جداول قبلی و تفسیر کلی، می‌توان بدین نتیجه رسید که سووفلوران در این خصوص، از دو گاز دیگر مناسب‌تر است.

در مطالعه دیگری در امریکا، به این نتیجه رسیدند که هوشبرهای استنشاقی کوتاه اثر، وضعیت عالی برای جراحی ایجاد کرده و هزینه‌های جراحی را کاهش می‌دهند.<sup>(۱۰)</sup> در پژوهش انجام شده، با استفاده از سوپلوران، زمان رسیدن به عمق بیهوشی مناسب جهت لارنگوسکوپی، کاهش یافته و به کمک این هوشبر و BIS، وضعیت مناسب جهت لارنگوسکوپی و لوله‌گذاری بیمار فراهم گردید.<sup>(۱۱ و ۱۲)</sup>

در مطالعه دیگری، اثر ایزوفلوران و دسفلوران را روی BIS در جراحی اسکولیوز اطفال بررسی کردند اما هیچ تفاوتی را بین دو گروه پیدا نکردند که با یافته این پژوهش، مشابهت دارد.<sup>(۱۳)</sup>

بنابراین با توجه به یافته‌های این پژوهش و مقایسه آن با سایر مطالعات، علی‌رغم وجود محدودیت‌هایی از جمله گران بودن هوشبر سوپلوران، بالا بودن هزینه دستگاه BIS و نیاز به وجود دستیار برای انجام کار با آن، از این هوشبر تبخیری می‌توان در مرحله القاء بیهوشی گروه‌های سنی متفاوت، بخصوص اطفال و نیز افراد بزرگسال در اعمال جراحی مختلف استفاده نمود و نتایج خوبی بدست آورد.

#### نتیجه‌گیری

استفاده از هوشبرهای جدیدتر نظیر سوپلوران و ایزوفلوران نسبت به انواع قدیمی‌تر نظیر هالوتان، ممکن است بر روی علایم حیاتی تأثیر خاصی نداشته باشد، اما سوپلوران، روی BIS تأثیرگذار است. با استفاده از سوپلوران، ضمن کاستن از زمان مورد نیاز جهت لارنگوسکوپی و انتوباسیون، می‌توان به عمق کافی بیهوشی رسید. با توجه به نتایج این تحقیق و نیز بوی مطبوع سوپلوران در مقایسه با سایر هوشبرهای استنشاقی، پیشنهاد می‌شود که در بیهوشی کودکان، بیشتر به این دارو توجه شود و از آن استفاده گردد.

#### فهرست منابع

1- Sebel Ps, Lang E, Rampil IJ, Write PF, Cork R, Jopling MVV, et al. A multicenter study of the bispectral electroencephalogram analysis for monitoring anesthetic effect. *Anesthesia* 1997 May, 84: 891-990.

همان گونه که در مقدمه ذکر شد، یکی از بهترین روشهای تخمین عمق بیهوشی، استفاده از BIS است که در واقع یک معیار مشتق شده از EEG می‌باشد و شامل آنالیز فرکانس و تقسیم کردن سیگنال امواج الکتروآنسفالوگرافی سینوسی می‌باشد. به کمک BIS، میزان غلظت داروها بر اساس نیاز هر فرد تعیین شده و بنابراین استفاده از داروهای بیهوشی به حداقل می‌رسد.

در مطالعات متعددی اثرات داروها بر BIS با هم مورد مقایسه قرار گرفته‌اند. در صورت استفاده از هالوتان، استفاده از BIS به کاستن رفلکس‌های راه‌هوایی کمک می‌کند.<sup>(۳)</sup>

همان گونه که گذشت، در مطالعات آورده شده است که هنگام استفاده از گازهایی نظیر هالوتان در مقایسه با ایزوفلوران، بویژه در اطفال، BIS تحت تاثیر بیش‌تری قرار می‌گیرد<sup>(۴)</sup>، در صورتی که در مطالعه انجام شده، تفاوتی از نظر تاثیر روی BIS، بین سه هوشبر مذکور پیدا نشد. این مسأله آنقدر اهمیت دارد که برای اثر سوپلوران بر BIS، باز هم از لیدوکائین اپیدورال در مقالات متعددی استفاده شده است.<sup>(۵)</sup> همچنین در اطفال، استفاده از مانیتورینگ BIS، سبب کاهش دوز سوپلوران شده است<sup>(۶)</sup> که در پژوهش انجام شده نیز، به کمک BIS، از میزان مورد نیاز از هر سه هوشبر جهت رسیدن به عمق بیهوشی مناسب کاسته شد.

در برخی مطالعات تاکید شده است که استفاده از BIS به عنوان پیشگویی کننده بالینی تغییرات فشار خون و ضربان قلب در افرادی که به وسیله سوپلوران و پروپوفول تحت بیهوشی عمومی قرار گرفته‌اند، ارزشی ندارد.<sup>(۸)</sup> در این بررسی مشخص شد این سه هوشبر از نظر تاثیرات خود روی BIS و علایم حیاتی، با یکدیگر تفاوتی ندارند.

محققین سوئیدی، مطالعه‌ای در مورد اثر سوپلوران و هالوتان با MAC معادل، با استفاده از دستگاه پایش BIS داشته و به این نتیجه رسیدند که سوپلوران، بیش‌تر از هالوتان، BIS را کاهش می‌دهد<sup>(۹)</sup> که متفاوت با آنچه در این پژوهش بدست آمده، می‌باشد.

2- March PA, Muir WW. Bispectral analysis of the electroencephalogram: A review of its... . *Vet Anaesth Analg* 2005 sep; 32(5): 241-55.

3- Davidson Ag. The correlation between bispectral index and airway reflexes sevoflurane and halothane anesthesia. *Pediatric anesth* 2004 Mar; 14(3): 241-6.

4- Davidson AJ, Czarnecki C. The bispectral index in children. Comparing isoflurane and halothane. *Br J Anesth* 2004 Jan; 92(1): 14-17.

5- Ronald D Miller. *Anesthesia*. 6th ed. Philadelphia: Churchill livingstone; 2005. p. 1227-65.

6- Hodgson PS, Lia SS. Epidural lidocaine decreases sevoflurane requirement for adequate depth of anesthesia as measured by the bispectral index monitor. *Anesthesiology* 2001 May, 94(5): 799-803.

7- Bannister CF. The effect of bispectral index monitoring of anesthesia use and recovery in children anesthetized with sevoflurane in nitrous oxide. *Anesth Analg* 2001 Apr; 92(4): 877-81.

8- Guignard B. Reduced isoflurane consumption with bispectral index monitoring. *Acta Anesthesiol scand* 2001 mar; 45(3): 308-14.

9- Schwab HS, Seeberger MD, Eger EI, Kindler CH, Filiporic M. Sevoflurane decreases bispectral index values more than dose halothane at equal MAC multiples. *Anesth Analg* 2004 Dec; 99(6): 1723-7.

10- Jellish WS, Owen K, Edelstein S, Fleuder E, Leoneti JP. Standard anesthetic technique for middle ear surgical procedures: A comparison of desflurane and sevoflurane. *Otolaryngeal Head Neck Surgery* 2005 Aug; 133(2): 269-74.

11- Martin-cancho MF, Carasco-Jimenez MS, Lima JR, Ezquerro LJ, Crisostomo V, Usón-Gargallo J. Assessment of relationship of Bispectral index values, hemodynamic changes, and recovery times associated with sevoflurane of propofol anesthesia in pigs. *Am J Vet res* 2004 Apr; 65(4): 409-16.

12- Lamont LA, Green SA, Grimm KA, Tranquili WJ. Relationship of felin bispectral index to multiple of isoflurane minimum alveolar concentration. *Comp Med* 2005 Jun; 55(3): 269-74.

13- Edwardes JJ, Soto RG, Bwdford RF. Bispectral index values are higher during halothan vs. sevoflurane anesthesia in children, but not in infants. *Acta Anesthesiol scand* 2005 sep; 49(8): 1084-7.

## *Comparison of effects of Halothane, Isoflurane and Sevoflurane on depth of Anesthesia Using BIS Monitoring in Cochlear Implantation of Children Aged 2-6 Years Old, in Hazrat-e Rasool Akram Hospital 2004-2005*

/   
 \*V. Hassani, MD

//   
 S. Javanbakht, MD

### *Abstract*

**Background & Aim:** One of the most important points in the pharmacology of Anesthetic drugs is the their effect on the depth anesthesia and for its assessment recently an important marker BIS is used. In this study we evaluated the effect of three drugs namely Halothane, Isoflurane and Sevoflurane on depth of anesthesia using BIS monitoring.

**Patients and Methods:** This study was performed on 114 patients in ASA-2, who were candidates for cochlear implantation surgery in Hazrat-e Rasool Akram Hospital. The patients were divided in three groups randomly. In the first group who were 36 patients, Halothan was administered for induction. In second group there were 24 patients, Isoflurane was administered and in third group with 54 patients Sevoflurane was administered. For close monitoring of depth of anesthesia BIS technique was used. Time needed for inducing general anesthesia during laryngoscopy, intubation, blood pressure and heart rate were recorded by BIS in collecting data sheet. The study was a randomized clinical trial and tests used for data analysis were One way Anova and Tukey tests.

**Results:** BIS values for patients anesthetized with halothane were  $42 \pm 1.6$  and  $42.7 \pm 1.5$  (laryngoscopy and intubation, respectively), with isoflurane were  $43 \pm 0.3$  and  $42.1 \pm 3.7$  (laryngoscopy and intubation, respectively) and for sevoflurane group the BIS values were  $42.1 \pm 1.3$  and  $42.4 \pm 1.3$  (laryngoscopy and intubation respectively) ( $P < 0.0001$ ).

**Conclusion:** Analysis of data using one way ANOVA and Tukey test showed that there is no difference in regard to the effect on depth of anesthesia and vital signs between three groups but with sevoflurane time was decreased for achieving general anesthesia.

**Key Words:** 1) Cochlear Implantation 2) Halothane 3) Sevoflurane 4) Isoflurane  
5) BIS Monitoring

*I) Professor, Anesthesiologist. Niayesh St., Sattarkhan Ave. Hazrat Rasool Akram Hospital, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran. (\*Corresponding Author)*

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