



## بررسی اثر پروپرانولول در پیشگیری از حملات سردرد میگرنی در کودکان

راضیه فلاح<sup>۱</sup>، محمد صالح دیوانی زاده<sup>۲</sup>، مهران کریمی<sup>۳\*</sup>، مهتاب اردویی<sup>۴</sup>

۱-۳ دانشیار گروه کودکان، مرکز تحقیقات اختلالات رشد کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران

۲- متخصص کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران

۴- استادیار گروه غدد و متابولیسم کودکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی، یزد، ایران

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۱۱/۵

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱/۶

### چکیده

مقدمه: سردردهای میگرنی، از مهم‌ترین و شایع‌ترین سردردها در گروه سنی کودکان می‌باشد که در موارد سردرد مکرر و یا ناتوان‌کننده، باید درمان پیشگیری از سردرد در کودک اعمال شود. این تحقیق به منظور بررسی کارایی و عوارض جانبی پروپرانولول در پیشگیری از حملات سردرد میگرنی در کودکان صورت گرفت.

روش بررسی: در یک مطالعه نیمه تجربی از نوع قبل و بعد، پنجاه کودک ۱۵-۵ ساله مبتلا به سردرد میگرنی که به صورت متوالی از اردیبهشت ۱۳۹۰ به کلینیک اعصاب اطفال دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد مراجعه کرده بودند، جهت درمان پیشگیری از سردرد میگرنی، تحت درمان با پروپرانولول خوراکی با دوز ۱ mg/kg/day قرار گرفتند. در پایان دوره سه ماه درمان، ارزیابی از نظر شدت، مدت و تعداد حملات سردرد در ماه و نمره ناتوانی ناشی از سردرد و عوارض جانبی دارو صورت گرفت.

نتایج: ۵۰ کودک شامل ۲۷ دختر (۵۴٪) و ۲۳ پسر (۴۶٪) با میانگین سنی  $10/68 \pm 2/35$  سال بررسی شدند. دارو در کاهش فرکانس ماهیانه سردرد ( $16/20 \pm 6/74$  بار قبل از درمان در برابر  $8/88 \pm 4/54$ )، طول مدت ( $2/2 \pm 1/36$  ساعت قبل از درمان در برابر  $1/08 \pm 1/35$ )، نمره شدت سردرد ( $6/1 \pm 1/54$  در برابر  $4/18 \pm 1/61$ ) و نمره ناتوانی ناشی از سردرد ( $33/08 \pm 8/98$  در برابر  $23/64 \pm 9/88$ ) مؤثر بوده است ( $p < 0/05$ ). عوارض جانبی موقتی در پنج کودک (۱۰٪) به صورت کاهش خفیف فشارخون در سه نفر و خواب آلودگی در دو نفر دیده شد.

نتیجه‌گیری: از پروپرانولول می‌توان به عنوان داروی نسبتاً مؤثر و بی‌خطر در پیشگیری از سردرد میگرنی در کودکان استفاده کرد.

واژه‌های کلیدی: سردرد، میگرن، پیشگیری، پروپرانولول

\* (نویسنده مسئول) تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۰، پست الکترونیکی: mehrankarimi@ssu.ac.ir

- این مقاله حاصل پایان نامه دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد می‌باشد.

## مقدمه

ناتوان کننده (منجر به غیبت از مدرسه، اختلال در عملکرد در خانه و یا فعالیت‌های اجتماعی شود و یا اگر نمره PedMIDAS بیش از ۲۰ شود) درمان پیشگیری از سردرد باید در کودک اعمال شود(۱).

به منظور پیشگیری از سردردهای میگرنی ترکیبات مختلف از جمله بتابلوکرها مانند پروپرانولول، داروهای ضدافسردگی، کلسیم بلوکرها، داروهای ضدصرع، آنتاگونیست‌های سروتونین، مهارکننده‌های مونوآمین اکسیداز استفاده شده‌اند که تأثیر آنها متفاوت بوده است و پروتکل واحدی وجود ندارد(۴-۶).

تحقیقات مقایسه‌ای در مورد تأثیر مثبت داروها در پیشگیری از حملات میگرن صورت گرفته است ولی در مورد ارجحیت یک دارو بر دیگری هنوز اختلاف نظر زیادی وجود دارد. تعداد مطالعات در مورد میگرن اطفال و تأثیر داروها در پیشگیری از آن محدود است و لزوم انجام تحقیقات در این زمینه را می‌رساند. لذا این تحقیق به منظور بررسی کارایی و عوارض جانبی پروپرانولول در پیشگیری از حملات سردرد میگرنی در کودکان صورت گرفت.

## روش بررسی

در یک مطالعه نیمه تجربی از نوع قبل و بعد، حجم نمونه با در نظر گرفتن سطح اطمینان ۹۵٪، توان آزمون ۸۰٪،  $S=30$ ،  $d=15$  (تعداد حملات سردرد در ماه)، حدوداً ۴۰ نفر تخمین زده شد که برای دقت بیشتر ۵۰ نفر در نظر گرفته شد. کلیه کودکان مبتلا به سردرد میگرنی که به صورت متوالی از اردیبهشت ۱۳۹۰ به کلینیک اعصاب اطفال دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد مراجعه کرده بودند و درمان پیشگیری از سردرد در آنها اندیکاسیون داشتند، پس از مصاحبه و جلب رضایت والدین و اعلام همکاری آنها، فرزندان آنها وارد این تحقیق شدند. لازم به ذکر است در ابتدا با والدین کودکان در مورد اثرات دارو صحبت شده و در مورد اجرای این مطالعه به آنها توضیح داده شد و در صورت رضایت والدین، کودک وارد طرح شد. تأییدیه کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی نیز گرفته شد. معیارهای ورود به شرح زیر بود:

سردرد از مشکلات شایع در دوران کودکی می‌باشد. سردردهای میگرنی نوعی سردرد مزمن و دوره‌ای هستند که به صورت ناگهانی و حمله‌ای رخ می‌دهند و در فواصل حملات، بیماران فاقد علامت هستند اغلب این سردردها همراه با علائم بینایی و گوارشی می‌باشد، این نوع سردردها از مهم‌ترین و شایع‌ترین سردردهای کودکان محسوب می‌گردند که در ۱۰/۶ درصد از کودکان ۱۵-۵ ساله رخ می‌دهد(۱).

در طی پنجاه سال گذشته چندین معیار تشخیصی برای میگرن کودکان مطرح شده است که امروزه ویرایش دوم طبقه‌بندی بین‌المللی اختلالات سردرد International Classification of Headache Disorders (ICHD-II) که توسط انجمن بین‌المللی سردرد در سال ۲۰۰۴ منتشر شده است، برای تشخیص میگرن در کودکان، قابل قبول می‌باشد(۲). تکرار و تداوم سردردهای میگرنی در بیماران صرف نظر از آثار اقتصادی ناشی از هزینه‌های دارو و درمان مکرر، به لحاظ اختلال در عملکرد فردی و اجتماعی بیماران، عوارض سوء دربردارد.

ناتوانی ناشی از سردرد را می‌توان با استفاده از پرسشنامه ارزیابی و نمره‌دهی ناتوانی ناشی از سردرد مخصوص کودکان یا (PedMIDAS: Pediatric Migraine Disability Assessment Score) بررسی کرد. در این پرسشنامه، طی شش سؤال تعداد روزهایی که در ماه به علت سردرد عملکرد کودک در خانه، مدرسه، بازی، مهمانی، فعالیت‌های اجتماعی و غیره مختل شده است، از کودک و یا والدین پرسیده و ثبت می‌شود و نمرات داده شده در هر شش سؤال با هم جمع می‌شود و بر اساس نمره نهایی، میزان ناتوانی ناشی از سردرد میگرنی به شرح زیر طبقه‌بندی می‌شود:

۰-۱۰ : بدون ناتوانی و یا جزئی

۱۱-۳۰ : ناتوانی خفیف

۳۱-۵۰ : ناتوانی متوسط

بیش از ۵۰ : ناتوانی شدید(۳)

در سردردهای مکرر (بیش از یک بار در هفته) و یا سردردهای

۱-۱۰-۱ که (VAS: Visual Analogue Scales) (V) و از نمره ۱-۱۰ که توسط خود کودک نمره‌دهی می‌شد، صورت گرفت. از کودک پرسیده می‌شد، اگر به شدیدترین و بدترین سردرد ممکن نمره ده و به بدون سردرد نمره صفر داده شود، به شدت سردردهایش به طور متوسط چه نمره‌ای خواهد داد.

میزان ناتوانی ناشی از سردرد با PedMIDAS ارزیابی و نمره‌دهی شد و تعداد روزهایی که در ماه به علت سردرد عملکرد کودک در خانه، مدرسه، بازی، مهمانی، فعالیت‌های اجتماعی و غیره مختل شده است، از کودک و والدین پرسیده و نمره‌دهی شد و جمع نمرات به عنوان نمره نهایی ناتوانی ناشی از سردرد، در نظر گرفته می‌شود (۳).

اطلاعات راجع به متغیرهای تحقیق در پرسشنامه مربوطه وارد گردید. بعد از تکمیل پرسشنامه، داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۵ تجزیه و تحلیل شد. از آزمون آماری کای اسکور برای تعیین رابطه بین متغیرهای کیفی و از آزمون Paired T برای مقایسه میانگین‌ها استفاده شد.

### نتایج

۵۰ کودک شامل ۲۷ دختر (۵۴٪) و ۲۳ پسر (۴۶٪) با میانگین سنی  $10/68 \pm 2/35$  سال و در محدوده سنی ۶-۱۵ سال مورد مطالعه قرار گرفتند. سن شروع سردرد در محدوده سنی ۱۴-۵ سالگی و با میانگین سنی  $8/81 \pm 1/95$  سال بود. جدول ۱، مقایسه میانگین تعداد سردرد در ماه، طول مدت سردرد، شدت سردرد و نمره ناتوانی ناشی از سردرد قبل و بعد از درمان با پروپرانولول را نشان می‌دهد که بیانگر آن است که دارو در کاهش فرکانس ماهیانه سردرد، طول مدت سردرد، شدت سردرد و نمره ناتوانی ناشی از سردرد مؤثر بوده است.

۱- کودک در محدوده سنی ۵-۱۵ سال باشد.  
۲- طبق معیارهای انجمن بین‌المللی سردرد و بر اساس قضاوت بالینی فوق تخصص مغز و اعصاب کودکان بعد از گرفتن شرح حال و انجام معاینه بالینی، مبتلابه سردرد می‌گرنی باشد (۲).

۳- درمان پیشگیری از سردرد در کودک لازم باشد (بیش از یک بار در هفته سردرد داشته باشد، سردرد باعث ناتوانی کودک شود یعنی نمره PedMIDAS بیش از ۲۰ باشد) (۱).

۴- قبلاً تحت درمان پیشگیری از سردرد می‌گرنی قرار نگرفته باشد.

شرایط خروج از مطالعه شامل: سابقه آلرژی به دارو، وجود بیماری زمینه‌ای که مانع مصرف پروپرانولول شود مانند آسم، بیماری کبدی، دیابت و غیره، وجود سردردهای ثانویه و یا اختلالات نورولوژیک دیگر نظیر صرع و مصرف داروهای مؤثر بر میگرن در دو ماه گذشته، بود.

کودکانی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند برای پیشگیری از حملات سردرد می‌گرنی، تحت درمان با پروپرانولول خوراکی با دوز  $1 \text{ mg/kg/day}$  در دو دوز منقسم قرار می‌گرفتند. درمان دارویی برای مدت سه ماه ادامه یافت و در ویزیت‌های ماهیانه، بیماران از نظر عوارض جانبی دارو مورد بررسی قرار گرفتند و در پایان دوره سه ماهه، ارزیابی مجدد از نظر شدت، مدت، تعداد حملات سردرد در ماه و میزان ناتوانی ناشی از سردرد و عوارض جانبی درمان دارویی صورت گرفت.

معیار اثر بخشی دارو و مؤثر بودن آن، کاهش بیش از ۵۰ درصد در تعداد دفعات سردرد در ماه بود.

ارزیابی شدت درد بر اساس سنجش دیداری درد

جدول ۱: مقایسه میانگین تعداد سردرد در ماه، طول مدت سردرد، شدت سردرد و نمره ناتوانی ناشی از سردرد قبل و بعد از درمان

P.value	بعد از درمان		قبل از درمان		متغییر
	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
۰/۰۰۱	۴/۵۴	۸/۸۸	۶/۷۴	۱۶/۲۰	تعداد سردرد در ماه
۰/۰۰۱	۱/۰۸	۱/۳۵	۱/۳۶	۲/۲	طول مدت حملات سردرد به ساعت
۰/۰۰۱	۱/۶۱	۴/۱۸	۱/۵۴	۶/۱۰	نمره شدت سردرد
۰/۰۰۱	۹/۸۸	۲۳/۶۴	۸/۹۸	۳۳/۰۸	نمره ناتوانی ناشی از سردرد

و دو، نوع سردرد، محل سردرد، سن کودک و سن شروع سردرد میگرنی نشان می‌دهد و بیانگر آن است که میانگین سنی در کودکانی که درمان پیشگیری از سردرد با پروپرانولول در آنها مؤثر بود و توانست تعداد حملات سردرد در ماه را بیش از ۵۰ درصد کاهش بدهد، کمتر از کودکانی بود که از درمان با پروپرانولول سودی نبردند.

با مصرف پروپرانولول، پاسخ مناسب به درمان دارویی (کاهش بیش از ۵۰ درصد در تعداد حملات ماهیانه سردرد) در ۳۱ کودک (۶۲٪) دیده شد (دامنه اطمینان ۹۵ درصد برابر ۰/۷۱ - ۰/۴۵).

جدول ۲، توزیع فراوانی بروز پاسخ مناسب به درمان دارویی را در کودکان مورد مطالعه بر حسب جنس، نوع سردرد میگرنی، نوع میگرن، سابقه فامیلی میگرن در فامیل درجه یک

جدول ۲: توزیع فراوانی بروز پاسخ مناسب به درمان با پروپرانولول کودکان مورد مطالعه

P.value	عدم پاسخ مناسب به درمان		پاسخ مناسب به درمان		متغییر
	تعداد	(درصد)	تعداد	(درصد)	
۰/۸۸	۱۰	(۳۷)	۱۷	(۶۳)	جنس
	۹	(۳۹)	۱۴	(۶۱)	پسر
۰/۱۵	۹	(۳۰)	۲۱	(۷۰)	نوع سردرد میگرنی
	۱۰	(۵۰)	۱۰	(۵۰)	کلاسیک (با aura)
	۱۶	(۳۵/۶)	۲۹	(۶۴/۴)	بدون aura
۰/۶۵	۳	(۶۰)	۲	(۴۰)	سابقه فامیلی میگرن در فامیل درجه یک و دو
	۱۲	(۳۷/۵)	۲۰	(۶۲/۵)	بلی خیر
۰/۹۲	۷	(۳۹)	۱۱	(۶۱)	نوع سردرد
	۵	(۴۵/۵)	۶	(۵۴/۵)	بدون ضریان
۰/۴۱	۱۴	(۳۶)	۲۵	(۶۴)	ضریاندار
	۱۱/۶۳ ± ۲/۲۹		۹/۱۸ ± ۲/۳۷		محل سردرد
۰/۰۴	۹/۱۵ ± ۱/۸۳		۸/۵۶ ± ۲/۰۱		یکطرفه
۰/۳۳					دوطرفه
					سن کودک به سال (انحراف معیار ± میانگین)
					سن شروع سردرد به سال (انحراف معیار ± میانگین)

میگرن در قبل از هفت سالگی در پسرها بیشتر است و در سن ۷-۱۱ سالگی در دو جنس یکسان است و در بعد از بلوغ در زن‌ها بیش از مردها می‌باشد (۸).  
نتایج نشان می‌دهد سابقه خانوادگی میگرن در فامیل درجه یک و دو در ۹۰ درصد از بیماران وجود داشت. سابقه خانوادگی مثبت میگرن در دو مطالعه دیگر ۷۷/۵-۶۰ درصد گزارش شده است (۹، ۱۰).

در این مطالعه، پروپرانولول با دوز ۱ mg/kg در ۶۲ درصد از کودکان در کاهش بیش از ۵۰ درصد در تعداد حملات ماهیانه سردرد مؤثر بود. در مطالعه Ludvigsson، نیز ایندراال با دوز ۱ mg/kg مؤثر بود (۱۱)، اما در مطالعه دیگری اثر ایندراال با دوز

عوارض جانبی خطیر و جدی در هیچ یک از بیماران دیده نشد. عوارض جانبی موقتی و زودگذر در ۵ کودک (۱۰٪) به صورت کاهش خفیف فشارخون در سه نفر و خواب آلودگی در دو نفر دیده شد که در همه این بیماران عارضه ظرف دو هفته اول مصرف دارو بروز کرده و با تداوم مصرف دارو نیز این عوارض برطرف گردید.

### بحث و نتیجه گیری

میگرن از شایع‌ترین علل سردرد در کودکان است که منجر به نگرانی والدین و مراجعه به پزشک می‌شود.

در این مطالعه در محدوده سنی ۵-۱۵ سال، دخترها (۵۴٪) بیش از پسرها (۴۶٪)، به سردرد میگرنی مبتلا بودند. شیوع

اصفهان، مدت سردرد قبل از شروع درمان  $15/1 \pm 6/84$  ساعت بود (۱۴) که علت این اختلاف به این دلیل است که زمان حملات سردرد میگرنی در بزرگسالان طولانی‌تر از کودکان است (۲).

بر اساس نتایج این مطالعه، برای درمان پیشگیری از سردرد میگرنی در کودکان، می‌توان از پروپرانولول به عنوان داروی نسبتاً مؤثر و بدون عارضه جانبی استفاده کرد.

#### سپاسگزاری

از معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد، به منظور تأمین بودجه انجام این پایان نامه تحقیقاتی تشکر و قدردانی می‌شود.

۳mg/kg و هیپنوتیزم (self-hypnosis) یکسان بود (۱۲) و در یک کارآزمایی بالینی دوسو کور بر روی ۳۹ کودک، فرکانس، شدت و طول مدت سردرد در گروه ایندرال و پلاسبو تفاوتی نداشت (۱۳).

در مطالعه حاضر پروپرانولول در کاهش فرکانس ماهیانه سردرد، طول مدت سردرد، شدت سردرد و نمره ناتوانی ناشی از سردرد مؤثر بوده است که در کارآزمایی بالینی تصادفی انجام شده توسط Ashtari و همکاران در اصفهان بر روی ۶۲ بزرگسال مبتلا به حداقل سه حمله سردرد میگرنی در ماه نیز ایندرال ۸۰ میلی‌گرم روزانه در کاهش تعداد حملات ماهیانه، شدت و مدت سردرد مؤثر بود. اگر چه در این مطالعه، مدت سردرد قبل از شروع درمان  $2/2 \pm 1/26$  ساعت بود اما در مطالعه

#### References:

- 1- Hershey AD, Migraine Kliegman RM, Stanton BF, Schor NF, St Geme JW, Behrman RE. *Nelson Textbook of Pediatrics*. 19 th ed. Philadelphia: Saunders; 2011. p. 2040-5.
- 2- Headache Classification Subcommittee of the International Headache Society. *The international classification of headache disorders: 2nd edition..* Cephalalgia 2004; 24(Suppl 1): 9-160.
- 3- Hershey AD, Powers SW, Vockell ALB, LeCates SL, Kabbouche MA, Maynard MK. *PedMIDAS: Development of a questionnaire to assess disability of migraines in children*. Neurology 2001; 57(11): 2034-9.
- 4- Hershey AD, Winner PK. *Pediatric migraine: recognition and treatment*. J Am Osteopath Assoc 2005; 105(4 Suppl 2): 2S-8S.
- 5- Magis D, Schoenen J. *Treatment of migraine: update on new therapies*. Curr Opin Neurol 2011; 24(3): 203-10.
- 6- Barnes NP, James EK. *Migraine headache in children*. Clin Evid (Online) 2009: 0318.
- 7- Wewers ME, Lowe NK. *A critical review of visual analogue scales in the measurement of clinical phenomena*. Res Nurs Health 1990; 13(4): 227-36.
- 8- Mavromichalis I, Anagnostopoulos D, Metaxas N, Papanastassiou E. *Prevalence of migraine in schoolchildren and some clinical comparisons between migraine with and without aura*. Headache 1999; 39(10): 728-36.
- 9- Ozge A, Bugdayci R, Sasmaz T, Kaleagasi H, Kurt O, Karakelle A, et al. *The sensitivity and specificity of the case definition criteria in diagnosis of headache: a school-based epidemiological study of 5562 children in*

- Mersin*. Cephalalgia 2002; 23(2): 138-45.
- 10- Hernandez-Latorre MA, Roig M. *Natural history of migraine in childhood*. Cephalalgia 2000; 20(6): 573-9.
- 11- Ludvigsson J. *Propranolol used in prophylaxis of migraine in children*. Acta Neurol Scand 1974; 50(1): 109-15.
- 12- Olness K, MacDonald JT, Uden DL. *Comparison of self-hypnosis and propranolol in the treatment of juvenile classic migraine*. Pediatrics 1987; 79(4): 593-7.
- 13- Forsythe WI, Gillies D, Sills MA. *Propranolol ('Inderal') in the treatment of childhood migraine*. Dev Med Child Neurol 1984; 26(6): 737-41.
- 14- Ashtari F, Shaygannejad V, Akbari M. *A double-blind, randomized trial of low-dose topiramate vs propranolol in migraine prophylaxis*. Acta Neurol Scand 2008; 118(5): 301-5.

## ***Evaluation of Efficacy and Safety of Propranolol for Pediatric Migraine Prophylaxis***

**Fallah R(MD)<sup>1</sup>, Divanizadeh M(MD)<sup>2</sup>, KarimiM(MD)<sup>\*3</sup>, Ordooei M(MD)<sup>4</sup>**

<sup>1,3</sup>Department of Pediatrics, Growth Disorders of Children Research Center, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

<sup>2</sup>Pediatrician

<sup>4</sup>Department of Pediatrics, Shahid Sadoughi University of Medical Sciences, Yazd, Iran

**Received:** 20 Apr 2012

**Accepted:** 24 Jan 2013

### ***Abstract***

**Introduction:** Migraine is the most frequent and most important headache in childhood. Therefore, prophylactic therapy should be exerted in children with frequent or disabling headaches. The purpose of this study was to evaluate efficacy and safety of propranolol for children's migraine prophylaxis.

**Methods:** In this quasi- experimental study, monthly frequency, severity and duration of headache, migraine disability and side effects of fifty migrainous children were evaluated who were treated with 1mg/kg/day of propranolol for three months and referred to Pediatric Neurology Clinic of Shahid Sadoughi Medical Sciences University, Yazd, Iran from April 2011.

**Results:** Twenty seven (54%) girls and 23(46%) boys with mean age of  $10.68 \pm 2.35$  years were evaluated. Monthly frequency, severity and duration of headache decreased with treatment, from  $16.2 \pm 6.74$  to  $8.88 \pm 4.54$  attacks, from  $6.1 \pm 1.54$  to  $4.18 \pm 1.61$ , and from  $2.2 \pm 1.36$  to  $1.08 \pm 1.08$  hours, respectively. Pediatric Migraine Disability Assessment score reduced with TPM from  $33.08 \pm 8.98$  to  $23.64 \pm 9.88$ . ( $p < 0.05$ ). Transient side effects were seen in 10% (N=5) of the patients including mild hypotension in three and drowsiness in two children.

**Conclusion:** Propranolol is partially effective and safe for pediatric migraine prophylaxis.

**Keywords:** Headache; Migraine; Prophylaxis; Propranolol

**This paper should be cited as:**

Fallah R, Divanizadeh M, KarimiM, Ordooei M. *Evaluation of efficacy and safety of propranolol for pediatric migraine prophylaxis*. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2013; 21(1): 94-100.

**\*Corresponding author: Tel: + 98 351 18224000, Fax: +98 351 18224100, Email: mehrankarimi@ssu.ac.ir**