

بررسی اثر استرس بی حرکتی بر رفتار خارش در موش صحرایی نر

دکتر محمد الله توکلی*، فاطمه عرب بنی اسد^۲، شیما بنی اسد^۲، فاطمه امین^۱

^۱گروه فیزیولوژی- دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران، ^۲دانشجوی پزشکی- دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان، رفسنجان، ایران،

تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۱۰/۱۲ اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۴/۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۹/۵/۱۰

چکیده:

زمینه و هدف: استرس یکی از بزرگترین مشکلات روانی بوده و زمینه ساز بسیاری از مشکلات سلامتی از جمله بیماری های عروقی قلب، مغز، سرطان ها و تضعیف ایمنی می باشد. از آنجا که بین استرس و التهاب پوست از یک طرف و التهاب پوست و خارش از طرف دیگر رابطه وجود دارد، در این مطالعه اثر استرس بر خارش پوست بررسی گردید.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی ۲۶ سر موش نر صحرایی به صورت تصادفی به دو گروه شاهد و مورد تقسیم شدند. استرس روزی دو ساعت و به مدت ۵ روز به گروه مورد القا شد. میزان خارش پس از هر دوره استرس به مدت ۱ ساعت شمارش و ثبت گردید. ۲۴ ساعت پس از آخرین استرس میزان خارش نیز ثبت و نمونه خون به منظور شمارش گلبول های سفید از موش ها گرفته شد. وزن موش ها قبل و پس از القا استرس اندازه گیری و ثبت شد. داده ها به کمک آزمون آماری t تجزیه و تحلیل شدند.

یافته ها: در مقایسه با گروه کنترل، میانگین دفعات خارش در گروه مورد در روزهای سوم ($P < 0/05$)، چهارم ($P < 0/01$) و پنجم ($P < 0/001$) بطور معنی داری افزایش یافته بود. میانگین وزن، تعداد گلبول های سفید درصد نوتروفیل ها و لنفوسیت ها و مونوسیت ها پس از مداخله بین دو گروه اختلاف معنی داری نداشت. نتیجه گیری: یافته های این مطالعه نشان داد که استرس بی حرکتی می تواند باعث بروز خارش در موش صحرایی شود.

واژه های کلیدی: استرس بی حرکتی، خارش، موش صحرایی.

مقدمه:

استرس وادار می نماید. این سازش می تواند مقدمه بروز بیماری های قلبی و عروقی، روانی، عفونت، بیماری های خود ایمن، سرطان و همچنین دیابت باشد (۱،۲). مکانیسم پیشنهادی که به واسطه آن اثرات استرس اعمال می شود، تحریک محور هیپوتالاموسی-هیپوفیزی- فوق کلیوی و یا تحریک سیستم سمپاتیک است (۳،۱).

مطالعات نشان داده است که استرس باعث القای التهاب نوروزنیک در سلول های دندریتیک در پوست موش در هنگام بلوغ شده (۴) و درماتیت آتوپیک یکی از بیماری های آلرژیک التهابی پوستی است که با تظاهرات شدید خارش در سطح پوست و حساسیت به آلرژن ها مشخص می شود (۵). بنابراین، استرس

استرس از جمله اختلالات روحی روانی است که به دلیل شیوع و گسترش آن در اشکال مختلف میان همه سنین با عنوان بیماری قرن شناخته شده است. محققان معتقدند که استرس های مختلف مانند خستگی، سرما، عفونت، مسمومیت، استرس های روانی و تروما می توانند مشکلات مشابهی در انسان ها القا نمایند. استرس را می توان واکنش کلیشه ای موجود زنده به تحریکاتی دانست که تمایل دارد همئوستاز پویای روندهای فیزیولوژیک، بیوشیمیایی یا روانی را مختل کند (۱).

اگر استرس شدید یا طولانی مدت باشد، واکنش نسبت به آن طی سه فاز روی می دهد که شامل آماده باش، مقاومت و تسلیم است و بدن را به سازش با

هنگام ایجاد استرس دسترسی داشتند. کلیه آزمایشات انجام شده بر روی حیوانات توسط کمیته حمایت از حیوانات آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان تایید شد. وزن حیوانات در روز اول و ششم در دو گروه شاهد و آزمایش توسط ترازوی دیجیتالی (مدل GE212، Sartorius، آلمان) اندازه گیری و ثبت شد.

۲۶ راس حیوان به طور تصادفی به دو گروه ۱۳ تایی مورد و شاهد تقسیم شدند. یکی از حیوانات گروه مورد به علت مرگ و یک حیوان دیگر نیز به علت مشکلات جسمی ناشی از استرس در نیمه کار حذف شدند و نهایتاً در گروه مورد ۱۱ حیوان و در گروه شاهد ۱۳ حیوان مورد مطالعه و بررسی قرار گرفتند. حیوانات هر روز حداقل بمدت ۳ ساعت قبل از انجام مطالعه در آزمایشگاه قرار داده می شدند تا با شرایط محیط تطابق یابند. پس از اندازه گیری وزن و تعداد خارش پایه، حیوانات گروه آزمون در هر روز یک بار به مدت ۲ ساعت با استرس مواجه می شدند. استرس بی حرکتی به روشی که قبلاً در مقالات مشابه با جزئیات کامل شرح داده شده است، القا گردید (۸). برای به حداقل رساندن تطابق حیوانات با استرس، آزمایش را به دوره های کوتاه ۵ روزه تقسیم نموده (هر روز ۲ ساعت) و روش استرس بی حرکتی تغییر داده می شد. برای این منظور، هم از مقید کننده موش صحرایی (restrainer) استفاده می شد و هم حیوانات با پیچیده شدن در حوله دچار محدودیت حرکتی می شدند. پس از القای استرس، بلافاصله میزان خارش موشهای مورد و شاهد هر کدام به مدت یک ساعت شمارش و ثبت شد (۹). در پایان دوره، ۲۴ ساعت پس از آخرین استرس بی حرکتی میزان خارش و وزن آنها ثبت گردید.

۲۴ ساعت پس از آخرین دوره استرس نمونه خون از ورید دمی هر یک از حیوانات گرفته شد و در لوله حاوی سیترات سدیم ریخته شد و شمارش گلبول های سفید خون بوسیله دستگاه آنالیزور شمارش سلولی

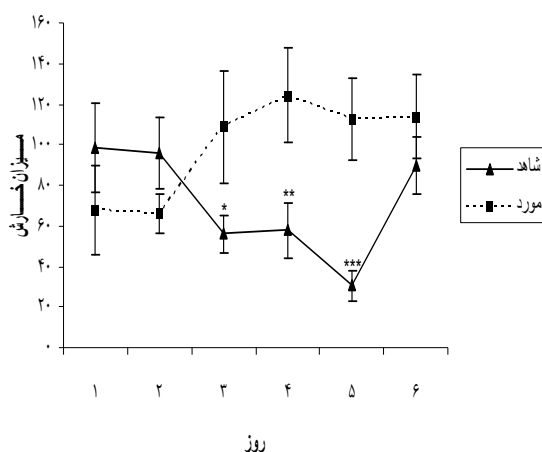
ممکن است منجر به التهاب پوست شده که این بنوبه ی خود خارش و واکنش های پوستی را در پی داشته باشد، هر چند که تاکنون مطالعه ای در این خصوص صورت نگرفته است.

خارش از شایع ترین عللی است که سبب مراجعه بیماران به متخصصان پوست می شود. پیامدهای خارش گاهی بسیار آزار دهنده است بطوری که سبب اختلال در زندگی روزمره می شود و می تواند عوارضی همچون افسردگی و ناکامی های اجتماعی داشته باشد و همچنین باعث ایجاد بیماری های جلدی شود. از آنجا که پوست اولین خط دفاعی بدن محسوب می شود هر گونه آسیب و زخم به آن در اثر خارش می تواند پیامدهای نامطلوبی در مواجهه با عوامل بیماریزای خارجی برای فرد داشته باشد (۶).

از آنجا که مطالعاتی وجود دارد که نشان می دهد بین استرس و التهاب پوست از یک طرف (۴) و التهاب پوست و خارش از طرف دیگر رابطه وجود دارد (۵) بنابراین می توان استنباط کرد که استرس احتمالاً بر روی خارش تاثیر دارد. لذا در مطالعه حاضر اثر استرس بر میزان خارش و تغییرات گلبول های سفید خون در موش صحرایی نر مورد بررسی قرار گرفت. با توجه به جستجوهای که در جستجوگرهای تحقیقاتی انجام داده ایم، تاکنون هیچ گزارشی در خصوص مطالعه اثر استرس بر میزان خارش گزارش نشده است.

روش بررسی:

در این مطالعه ی تجربی (experimental) از موشهای نر صحرایی نژاد رت ویستار استفاده شد. وزن موشها در شروع آزمایش بین ۲۰۰ تا ۲۸۰ گرم بود. حیوانات در دمای ۲۴-۲۲ درجه سانتیگراد در قفس های به ابعاد ۴۰×۲۵×۱۵ نگهداری می شدند. شرایط نور به صورت چرخه ۱۲ ساعته تاریکی روشنایی به طور ثابت تامین شد (۷). حیوانات به آب و غذای کافی به جز در



نمودار شماره ۱: مقایسه میزان خارش دو گروه در طی روزهای مطالعه

خارش پس از دو ساعت القا استرس بی حرکتی به مدت یک ساعت ثبت گردید. $P < 0.05$ ، $P < 0.01$ ، $P < 0.001$ بین دو گروه، تعداد نمونه های در گروه شاهد و مورد به ترتیب ۱۳ و ۱۱ راس حیوان است.

وزن دو گروه شاهد و مورد پس از پایان دوره

استرس به ترتیب $269/84 \pm 16/02$ و $242/18 \pm 13/67$ گرم بود. اگر چه میانگین وزن گروه مورد در پایان مطالعه اندکی کمتر از گروه کنترل بود، اما این تفاوت معنی دار نبود.

در بررسی گلبول های سفید خون، تعداد این سلولها اگرچه اندکی در گروه شاهد بیشتر از گروه مورد بود، اما این تفاوت معنی دار نبود. همچنین در شمارش افتراقی رده های مختلف گلبول های سفید، درصد نوتروفیل ها در گروه مورد اندکی افزایش داشت به گونه ای که در دو گروه شاهد و مورد به ترتیب $54/92 \pm 3/80$ و $60/54 \pm 2/72$ درصد بود ولی این تفاوت معنی دار نبود. درصد لنفوسیت و مونوسیت نیز در دو گروه اختلاف معنی داری نشان نداد (جدول شماره ۱).

انجام گرفت (مدل STKS، لوتن، انگلستان). شمارش افتراقی گلبول های سفید نیز به صورت دستی انجام شد. برای انجام این آزمایش از ۲۰ میکرولیتر خون، روی لام میکروسکوپ گسترش تهیه شد. بعد از خشک شدن گسترش در دمای اتاق، نمونه گسترش به مدت ۱۰ دقیقه در متانول فیکس شد. بعد از آن با روش استاندارد رنگ آمیزی گیمسا رنگ آمیزی شدند. در انتها ۲۰۰ گلبول سفید خون زیر میکروسکوپ نوری (زایس، آلمان) شمرده شد و از تعداد هر نوع از سلول ها درصد گرفته شد. این آزمایش توسط تکنیسین مجربی که از گروه های مورد مطالعه بی اطلاع بود انجام شد.

داده های وزن و تعداد دفعات خارش در هر روز گزارش شده و با آزمون آماری t-test مقایسه شدند. کلیه داده های مطالعه از توزیع نرمال برخوردار بودند و آنالیز داده ها با فرض برابری واریانس ها انجام شد $P < 0.05$ برابر با تفاوت معنی دار در نظر گرفته شد.

یافته ها:

قبل از شروع آزمایش میزان خارش حیوانات گروه شاهد و مورد به ترتیب $75/84 \pm 9/57$ و $77/90 \pm 11/65$ بود ($P > 0.05$).

استرس بی حرکتی در گروه مورد هر روز به مدت ۲ ساعت و طی ۵ روز ایجاد شد. میانگین خارش در روز اول و دوم پس از ایجاد استرس در دو گروه شاهد و مورد از نظر آماری تفاوت معنی داری نداشت. میزان خارش در روز سوم ($P < 0.05$)، چهارم ($P < 0.01$) و پنجم ($P < 0.001$) در گروه شاهد کمتر از گروه مورد بود. در ۲۴ ساعت پس از وارد آوردن آخرین استرس بی حرکتی میزان خارش در دو گروه شاهد و مورد تفاوت معنی داری نداشت (نمودار شماره ۱).

جدول شماره ۱: مقایسه میزان گلبول های سفید خونی به صورت کلی و افتراقی در دو گروه

متغیر	گروه	مورد	شاهد
گلبول سفید ($\times 1000$)		$7/07 \pm 0/60$	$8/31 \pm 0/59$
مونوسیت (%)		$11 \pm 0/83$	$13 \pm 0/81$
لنفوسیت (%)		$37/72 \pm 2/73$	$42/00 \pm 3/63$
نوتروفیل (%)		$60/54 \pm 2/72$	$54/92 \pm 3/80$

- نمونه خون ۲۴ ساعت پس از آخرین استرس بی حرکتی گرفته شد. - داده ها بر اساس "انحراف معیار تغییرات" می باشد.
- تعداد نمونه در گروه مورد ۱۱ و در گروه شاهد ۱۳ راس می باشد. $P > 0/05$ در تمامی متغیرها بین دو گروه.

بحث:

استرس های شدید و طولانی مدت بدن را وادار به سازش با استرس می نمایند و این سازش می تواند مشکلاتی را در انسان بوجود آورد (۲،۱). در مطالعاتی که در زمینه استرس انجام پذیرفته است بین استرس و التهاب (۴) از یک سو و التهاب و خارش (۵) از سوی دیگر ارتباطی وجود دارد. از این رو ما انتظار داشتیم که بر اساس این مطالعات میان استرس و خارش نیز رابطه ای وجود داشته باشد، پس این فرضیه را بر روی موش صحرایی نر بررسی کردیم. یافته های ما نشان داد که استرس بی حرکتی منجر به افزایش رفتار خارش در موش های صحرایی نر در روز سوم، چهارم و پنجم استرس می شود. همچنین ما انتظار داشتیم از آنجایی که استرس منجر به التهاب شده، میزان نوتروفیل های خون افزایش پیدا کند، که اگر چه اندکی افزایش داشت اما این تفاوت معنی دار نبود. استرس بی حرکتی در روزهای اول و دوم پس از استرس اگرچه میزان خارش را در گروه مورد افزایش داد، اما این تفاوت معنی دار نبود که احتمالاً می تواند ناشی از ناکافی بودن شدت استرس در بروز علائم استرس در طی روزهای اول مطالعه باشد.

با بررسی که ما در کلیه جستجوگرهای پژوهشی و نیز برخی جستجوگرهای همگانی انجام دادیم، تاکنون هیچ مطالعه ای در خصوص بررسی رابطه بین استرس و خارش صورت نگرفته است. بنابراین در پژوهش حاضر برای اولین بار ارتباط بین استرس و خارش گزارش شده است. با توجه به مطالعات انجام شده، استرس ممکن است از راه های زیر خارش را افزایش دهد: استرس منجر به افزایش هیستامین خون می شود (۱۱،۱۰) و هیستامین هم منجر به خارش می شود (۱۲). از طرفی استرس باعث افزایش میزان IL-18 (Inter Leukin) در سرم می شود که یک سایتوکاین التهابی (۱۰) و میانجی گر بروز خارش است (۱۳). همچنین گزارش شده که استرس باعث ایجاد خارش های نوروزنیک می شود که احتمالاً با فعال شدن ماست سل ها، ترشح IL-1 و CRF (Corticotrophin-releasing factor) در مغز در ارتباط است (۱۴). بعضی میانجی ها از جمله سرین پروتئیناز، IL-31 و فاکتور رشد عصبی (nerve growth factor) باعث خارش در درماتیت غیر رایج می شوند (۱۶،۱۵). از سوی نوروپیتیدها از جمله ماده P نیز با اثر بر ماست سل ها باعث خارش می شوند (۱۲). گزارش شده است که استرس فاکتور رشد عصبی و ماده P وابسته به التهاب نوروزنیک را القا می کند (۴). نکته جالب اینکه استرس باعث افزایش تعداد و فعال شدن ماست سل ها می شود. در نتیجه بعضی میانجی ها از جمله پیک ها و سایتوکاین های پیش التهابی مثل TNF- α در این سلول ها ساخته شده یا آزاد می شوند، ضمن اینکه همکاری بین TNF- α با سایتوکاین های ضد التهاب مثل IL-4 و IL-31 برای القا فرآورده های لنفوسیتی استرومایی تیموس در پوست انسان دیده شده است که این پیک ها باعث فعال سازی سلول دندریتی (Dendritic cell) در التهاب های آلرژیک مثل درماتیت غیر رایج (Atopic dermatitis) می شوند (۴). گزارشات فراوانی فرضیه ما را در باره اثر

حاضر، برای اولین بار، نشان می داد که استرس بی حرکتی می تواند باعث بروز خارش در موش صحرایی شود. همچنین استرس ممکن است منجر به افزایش سلول های سفید خون از جمله نوتروفیل ها شود که در ایجاد التهاب موثرند. البته مکانیسم های دقیق ایجاد خارش در اثر استرس باید در مطالعات بعدی مورد بررسی قرار گیرد تا شاید بتوان راهی برای بعضی از این قبیل آسیب های ناشی از استرس پیدا کرد.

تشکر و قدردانی:

هزینه انجام این مطالعه توسط معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان تأمین شده است.

استرس بر خارش پوست تایید می کنند. به عنوان مثال گزارش شده است که استرس باعث خشکی پوست می شود (۱۷) و خارش یکی از علائم شایع خشکی پوست است (۱۸). نکته جالب این است که درماتیت تماسی هم باعث بروز خشکی پوست می شود (۱۹) و استرس باعث بروز درماتیت تماسی می شود (۲۰). استرس می تواند باعث افزایش و طولانی کردن علائم رینیت آلرژیک (Allergic rhinitis) شود (۲۱). همچنین گزارش شده است که مواجهه با استرس باعث یک حالت برانگیختگی ایمنی در پوست می شود و خارش یکی از پاسخ های معمول پوست در برابر استرس است (۴).

نتیجه گیری:

در مجموع، یافته های مطالعه تجربی

منابع:

1. Wales JK. Does psychological stress cause diabetes? *Diabest Med.* 1995 Feb; 12(2): 109-12.
2. Sabban EL, Kvetnansky R. Stress triggered activation of gene expression in catecholaminergic system: dynamics of transcriptional events. *Trends Neurosci* 2001 Sep; 24(2): 91-8.
3. Carrasco GA, Van de Kar LD. Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur J Pharmacol* 2003; 463: 235-72.
4. Joachim RA, Handjiski B, Blois SM, Hegen E, Paus R, Arck PC. Stress-induced neurogenic inflammation in murine skin skews dendritic cells towards maturation and migration. *AM J Pathol.* 2008 Nov; 172(5): 1379-88.
5. Jin H, Oyoshi MK, Le Y, Bianchi T, Koduru S, Mathias CB, et al. IL-21R is essential for epicutaneous sensitization and allergic skin inflammation in human and mice. *J Clin Invest.* 2009 Jan; 119(1): 47-60.
6. Allahtavakoli M, Moloudi R, Arababadi MK, Shamsizadeh A, Javanmardi K. Delayed post ischemic treatment with Rosiglitazone attenuates infarct volume, neurological deficits and neutrophilia after embolic stroke in rat. *Brain Res.* 2009 May; 1271: 121-7.
7. Ahn DK, Lim EJ, Kim BC, Yang GY, Lee MK, Ju JS, et al. Compression of the trigeminal ganglion produces prolonged nociceptive behavior in rats. *Eur J Pain.* 2009 Jul; 13(6): 568-75.
8. Macho L, Fickova M, Zorad S, Kvetnansky R. Changes of insulin banding in rat tissue after exposure to stress. *Physiol Res.* 1999; 48: 51-8.
9. Tsuyoshi O, Toshishiro H, Yayoi S, Ayako K, Birgit J, Hisashi S. Involvement of substance P in scratching behaviour in an atopic dermatitis model. *Eur J Pharmacol.* 2004 May; 491(2-3): 191-4.
10. Csaba G, Kovacs P, Tothfalusi L, Pallinger E. Prolonged effect of stress (water and food deprivation) at weaning or in adult age on the triiodothyronine and histamine content of immune cells. *Horm Metab Res.* 2005 Nov; 37(11): 711-15.

11. Campos HA, Montenegro M, Velasco M, Romero E, Alvarez R, Urbina A. Treadmill exercise-induced stress cause a rise of blood histamine in normotensive but not in primary hypertensive humans. *Eur J Pharmacol.* 1999 Oct; 383(1): 69-73.
12. Yosipovitch G, Fleischer A. Itch associated with skin disease: advance in pathophysiology and emerging therapies. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4(9): 617-22.
13. Higa S, Kotani M, Matsumoto M, Fujita A, Hirano T, Suemura M, et al. Administration of anti-interleukin 18 antibody fails to inhibit development of dermatitis in atopic der, matitis-model mice NC/Nga. *Br J Dermatol.* 2003; 149(1): 39-45.
14. Eutamien H, Theodorou V, Fioramonti J, Bueno L. Acute stress modulates the histamine content of mast cells in the gastrointestinal tract through interleukin-1 and corticotrophin-releasing factor release in rats. *J Physiol.* 2003 Dec; 553(3): 959-66.
15. Grimstad O, Sawanobori Y, Vestergaard C, Bilsborough J, Olsen UB. Anti-Interleukin-31-antibodies ameliorate scratching behaviour in NC/Nga mice: a model of atopic dermatitis. *Exp Dermatol.* 2009 Jan; 18(1): 35-43.
16. Yosipovitch G, Papoiu AD. What cause itch in atopic dermatitis? *Curr Allergy Asthma Rep.* 2008 Jul; 8(4): 306-11.
17. Kiec-Swierczynska M, Krecisz B, Potocka A, Swierczynska-Machura D, Dudek W, Pałczynski C. Psychological factors in allergic skin diseases. *Med Pr.* 2008; 59(4): 279-85.
18. Yosipovitch G. Dry skin and impairment of barrier function associated with itch – new insights. *Int J Cosmet Sci.* 2004 Feb; 26(1): 1-7.
19. Loden M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2003; 4(11): 771-88.
20. Freudenberg MA, Esser PR, Jakob T, Galanos C, Martin SF. Innate and adaptive immune responses in contact dermatitis: analogy with infections. *J Ital Dermatol Venereol.* 2009 Apr; 144(2): 173-85.
21. Kiecolt-Glaser JK, Heffner KL, Glaser R, Malarkey WB, Porter K, Atkinson C, et al. How stress and anxiety can alter immediate and late phase skin test responses in allergic rhinitis. *Psychoneuroendocrinology.* 2009 Jun; 34(5): 670-80.

Cite this article as: Allahtavakoli M, Arab Baniassad F, Baniassad Sh, Amin F.
 [Effect of immobilization stress on scratching behavior on male rat. *J Shahrekord Univ Med Sci.* 2011 June, July; 13(2): 13-18.]Persian

Received: 2/Jan/2010 Revised: 29/June/2010 Accepted: 1/Aug/2010

Effect of immobilization stress on scratching behavior in male rat

Allahtavakoli M (PhD)*¹, Arab Baniassad F (MD Student)², Baniassad Sh (MD Student)², Amin F (BSs)¹

¹Physiology Dept., Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran. ²Rafsanjan University of Medical Sciences, Rafsanjan, Iran.

Background and aim: Stress is one of the most psychological disorders that can lead to many health problems, including vascular diseases of heart and brain, cancers and immunity suppression. Since it has been reported that there is a relationship between stress and skin inflammation in one hand, and inflammation and scratching on the other hand, in the present study the effect of immobilization stress has been investigated on skin scratching.

Methods: In this experimental study, 26 male rats were randomly divided into control and case groups. Stress was induced in the case animals, two hours daily for five days. After inducing stress in each day, animals were observed for one hour and their scratching behavior was determined. The weight and scratching behavior were assessed before and 24 hour after the experiment. At the end of the examination, WBC counts were evaluated.

Results: The mean frequency of scratching in days 1 and 2 was higher in the case group than the control group, but this difference was not found significant. However, in case group, mean frequency of scratching was significantly higher on day 3 ($P<0.05$), day 4 ($P<0.01$) and day 5 ($P<0.001$) compared to the control group.

Conclusion: Our data showed that immobilization stress may lead to increase in skin scratching.

Keywords: Immobilization Stress, Scratching, Rat.

*Corresponding author:
Physiology Dept., School of
Medicine, Rafsanjan University
of Medical Sciences, Rafsanjan,
Iran.
Tel:
0098-09132926241
E-mail:
m_alahtavakoli@rums.ac.ir

Cite this article as: Allahtavakoli M, Arab Baniassad F, Baniassad Sh, Amin F. [Effect of immobilization stress on scratching behavior on male rat. J Shahrekord Univ Med Sci. 2011 June, July; 13(2): 13-18.]Persian