

## بررسی اثر سایمتیدین در کنترل دردهای بعد از عمل جراحی

محمد فروزش فرد<sup>۱</sup> (M.D)، حسین میلادی گرجی<sup>۲\*</sup> (M.Sc)، راهب قربانی<sup>۳</sup> (Ph.D)، آنوش شفیعی<sup>۱</sup> (M.D)، منیژه یزدان مهر<sup>۱</sup> (M.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان امیر المومنین (ع)، بخش جراحی، گروه بیهوشی

۲- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، گروه فیزیولوژی و مرکز تحقیقات فیزیولوژی

۳- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، بخش پزشکی اجتماعی

### چکیده

سابقه و هدف: درد شایع ترین شکایت کلینیکی بیماران و درمان درد، قدیمی ترین مشکلات بشری می باشد. مطالعات اخیر نشان داد سایمتیدین موجب عمل ضد دردی در حیوانات آزمایشگاهی و انسان می شود. هدف این مطالعه، بررسی اثر سایمتیدین در کنترل دردهای پس از عمل جراحی در یک مطالعه دوز پاسخ می باشد.

مواد و روش ها: این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی و دوسو کور بوده که تعداد ۱۲۰ بیمار مرد و زن، پس از گرفتن رضایت، به صورت تصادفی در چهار گروه الف- سایمتیدین (۳mg/kg) ب- سایمتیدین (۶mg/kg) ج- سایمتیدین (۸mg/kg) د- مورفین (۰/۱mg/kg) تقسیم شدند و پس از عمل جراحی به محض تشدید درد بیمار در حد غیر قابل تحمل، داروی مورد نظر به صورت وریدی آهسته تجویز گردید. نمره درد بیمار پس از ۰/۵، ۱ و ۲ ساعت پس از تزریق با روش Numeric Rating Pain Scale (RPS) مورد ارزیابی و در نهایت متوسط زمان بی دردی به عنوان معیار ضددردی دارو مورد سنجش قرار گرفت.

یافته ها: میانگین نمره درد قبل از تزریق، نیم ساعت، یک ساعت و ۲ ساعت پس از تزریق در بین چهار گروه اختلاف معنی داری نداشت، ولی نسبت به میانگین درد قبل از تزریق کاهش معنی داری را نشان داد ( $P < 0/05$ ). هم چنین زمان بی دردی در بین چهار گروه اختلاف معنی داری نداشت.

نتیجه گیری: سایمتیدین در هر سه دوز از نظر مدت زمان بی دردی و نیز کیفیت بی دردی القاء شده تفاوتی را با مورفین نشان نداد. لذا به نظر می رسد سایمتیدین در هر سه دوز، دارویی مطمئن (Safe) برای کاهش درد بعد از عمل جراحی باشد.

واژه های کلیدی: سایمتیدین، مورفین، بی دردی بعد از عمل جراحی، دوز

### مقدمه

از میان همه نشانه های بیماری ها، درد از همه ناخوشایندتر و از همه شایع تر است و علی رغم سابقه چند هزار ساله تشخیصی و تجربه روش های گوناگون درمان، درد کماکان یکی از معضلات پیچیده کلینیک های درمانی را تشکیل می دهد [۱]. ترس از درد بعد از عمل جراحی

(Post operative pain) هر ساله سبب تحمیل هزینه اضافی

درمان شده و امروزه جزء یکی از جنبه های تبلیغاتی متدهای جدید درمانی شده است [۲، ۱]. لذا تلاش برای تهیه داروهای ضد درد در حد داروهای مخدر جهت تسکین دردهای شدید مثل سوختگی ها و ارتوپدی و سرطان و درمان معتادان به مواد مخدر و غیره اهمیت ویژه ای دارد [۳، ۲]. در راستای نیل به

سمنان انجام شد، ۱۲۰ بیمار به طور تصادفی در یکی از ۴ گروه ۳۰ نفره، دریافت‌کننده سایمتیدین با دوز ۳، ۶، ۸ و دریافت‌کننده مرفین با دوز ۰/۱ قرار گرفتند و متغیرهای سن، جنس، نوع عمل جراحی، شدت درد و مدت زمان بی‌دردی مورد ارزیابی قرار گرفت.

کودکان و افراد مسن که قادر به همکاری نبودند و نیز افراد معتاد وارد مطالعه نشدند. هم‌چنین بیمارانی که مصرف داروهای نظیر وارفارین، فنی‌توئین، ایندرال، نیفدپین (تنها در فرم خوراکی) دیازپام و داروهای ضد افسردگی، لیدوکائین، تتوفیلین و مترونیدازول داشتند که با سایمتیدین تداخل اثر داشت، وارد مطالعه نشدند.

تهیه دارو: آمپول سایمتیدین در ویال‌های ۲۰۰ میلی‌گرمی موجود بوده و از شرکت دارو پخش خریداری گردیده است. ملاحظات اخلاقی: برای انجام تحقیق، ابتدا مجوز انجام مطالعه از کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه کسب شد. موارد زیر دقیقاً عایت شد:

۱- محققین در این مطالعه خود را ملزم به رعایت مفاد عهدنامه هلسینکی دانستند.

۲- تمامی داروهای مورد نظر در این مطالعه مطمئن و از داروهای مورد استفاده متداول‌بخش هستند و از نظر کاربرد مشکلی وجود نداشت.

۳- در مدت انجام مداخله، بیمار تحت مراقبت قرار داشته و علائم حیاتی، وضعیت بالینی از نظر عوارض احتمالی و نیز شروع درد تحت کنترل بود.

روش کار: بیمارانی که مایل به همکاری بودند پس از گرفتن رضایت وارد مطالعه شدند. ابتدا به بیمار آموزش داده شد بعد از عمل میزان درد خود را به روش Numeric Rating Pain Scale (RPS) به صورت یک عدد بین صفر تا ۱۰، که صفر نشان‌دهنده کم‌ترین شدت درد و ۱۰ نشان‌دهنده شدیدترین درد، بیان کند [۲، ۱۱].

بعد از عمل جراحی و هوشیاری کامل، زمانی که بیمار احساس نیاز به تجویز ضد درد داشت، به طور تصادفی در یکی از گروه‌های مورد مطالعه قرار گرفت. داروی مورد

این هدف ترکیبات وایسته به آنتاگونیست H<sub>2</sub> هیستامینی مانند سایمتیدین به عنوان داروی ضد درد قوی مطرح شده‌اند [۴، ۵]. مطالعات مختلفی که بر روی بلوک‌کننده‌های H<sub>2</sub> در حیوانات آزمایشگاهی انجام گردید نشان داد که سایمتیدین سبب بهبود درد و افزایش آستانه تحمل درد در حیوانات گردید [۳، ۴، ۶، ۷]. مطالعات نشان داده است، سایمتیدین بر خلاف دیگر آنتاگونیست‌های H<sub>2</sub> اثر ضد دردی مورفین را تقویت کرده و از طرفی سبب افزایش سطح مورفین داخل مغزی می‌شود که این اعمال شباهتی به اعمال انسدادی گیرنده H<sub>2</sub> آن ندارد [۷، ۸].

در مطالعه‌ای بر روی بیماران مبتلا به هرپس زوستر، سایمتیدین را با موفقیت جهت تسکین درد استفاده کردند و پس از ۱ ماه پیگیری نیز اثرات عود مجدد بیماری رؤیت نشد [۹]. گزارش دیگر نشان داد بیماران مبتلا به هرپس زوستر با دریافت ۴۰۰ میلی‌گرم سایمتیدین (خوراکی) سه بار در روز در مقایسه با یک داروی ضد درد دیگر به صورت معنی‌داری در زخم‌های جلدی و درد ناشی از آن بهبودی کاملی یافتند [۱۰]. در مطالعه‌ای دیگر سایمتیدین موجب بهبود درد در بیماران مبتلا به درد و التهاب مثانه گردید [۵].

در بررسی دیگری آمده است که رانیتیدین به عنوان مهارکننده H<sub>2</sub> هیچ اثر ضد دردی در کنترل درد پس از عمل جراحی ندارد [۱]. یافته‌ها نشان داد که سایمتیدین با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم در مقایسه با مورفین در کاهش درد بعد از عمل اثر مشابهی داشته است [۱۱].

لذا با توجه به اثر ضد دردی سایمتیدین در مقایسه با مورفین، این مطالعه دوز- پاسخ برای رسیدن به دوز مناسب جهت ضد دردی سایمتیدین، با حداقل دوز دارو که بهترین بی‌دردی با کم‌ترین عارضه ایجاد نماید، انجام پذیرفت.

## مواد و روش‌ها

نوع مطالعه و بیماران. در این مطالعه کارآزمایی بالینی و دوسوکور که بر روی بیماران کاندید عمل جراحی انتخابی (Elective) در بخش جراحی بیمارستان امیرالمومنین (ع) شهر

میانگین نمره درد بیماران در بین چهار گروه قبل از تزریق دارو اختلاف آماری معنی داری نداشت ( $P=0/67$ ) و  $(F_{(3,119)}=0/519)$ .

(ب) تاثیر دارو بر شدت درد در زمان های مختلف:

میانگین نمره درد بیماران در چهار گروه، نیم ساعت، یک ساعت و دو ساعت پس از تزریق دارو اختلاف معنی داری نداشت. در چهار گروه نسبت به قبل از تزریق دارو، در نیم ساعت ( $P=0/001$  و  $F_{(10,2,1)}=20/72$ ) و یک ساعت ( $P=0/001$  و  $F_{(10,2,1)}=36/18$ ) پس از دریافت دارو کاهش معنی داری در شدت درد دیده شد.

همچنین میانگین شدت درد بیماران در هر ۴ گروه، دو ساعت پس از تزریق نسبت به قبل از تزریق دارو کاهش معنی داری را نشان داد ( $P=0/013$  و  $F_{(9,0,1)}=15/1$ ) ولی نسبت به ۰/۵ و یک ساعت پس از تزریق از نظر آماری معنی دار نبود (شکل ۱).

میانگین مدت زمان بی دردی و یا فاصله زمانی نیاز به دوز بعدی ضددرد در بین چهار گروه اختلاف آماری معنی داری دیده نشد ( $P=0/478$ ).

نظره گروه به عنوان ضددرد به صورت وریدی آهسته تجویز شد. نیم ساعت پس از تزریق دارو، از بیمار خواسته شد که شدت درد خود را برحسب عدد ذکر کند و این کار هر یک ساعت ادامه یافت و اعداد ذکر شده در جداول مخصوصی برای هر بیمار ثبت شد. زمان نیاز به دوز بعدی داروی ضد درد نیز به عنوان یک معیار سنجش بی دردی برای هر بیمار ثبت گردید. قابل ذکر است که بیمار فقط یک بار (اولین دوز بعد از عمل جراحی) داروی مورد آزمایش را دریافت می کرد و پس از آن در زمان نیاز به ضددرد، داروی متداول در بخش تجویز می شد.

آنالیز آماری: پس از جمع آوری داده ها، از آزمون های کای اسکوئر، آنالیز واریانس یک طرفه و برای مقایسه دو به دو گروه ها از تست توکی استفاده شد و تحلیل داده ها در سطح معنی داری ۵ درصد انجام شد.

## نتایج

(الف) همگنی گروه ها. نوع بی هوشی در تمامی گروه ها عمومی بود. گروه ها از نظر سن، جنس و نوع عمل جراحی تفاوت معنی دار نداشتند ( $P > 0/05$ ) (جدول ۱).

جدول ۱: میانگین سنی و توزیع فراوانی گروه های مورد مطالعه به تفکیک جنس و نوع عمل جراحی

گروه	میانگین سن $\pm$ انحراف معیار	مرد (%)	زن (%)	جراحی عمومی (%)	اورتوبدی (%)	اورولوژی (%)
مورفین	34/5 $\pm$ 16/4	54/2	45/8	37/5	33/3	29/2
سایمتیدین 2 mg/kg	41 $\pm$ 19/4	69/7	30/3	36/4	39/4	24/2
سایمتیدین 6 mg/kg	41/7 $\pm$ 18/6	56/2	43/8	43/7	37/5	18/8
سایمتیدین 8 mg/kg	45/6 $\pm$ 20/4	51/6	48/4	41/9	38/7	19/4
P value	0/20	0/44			0/38	

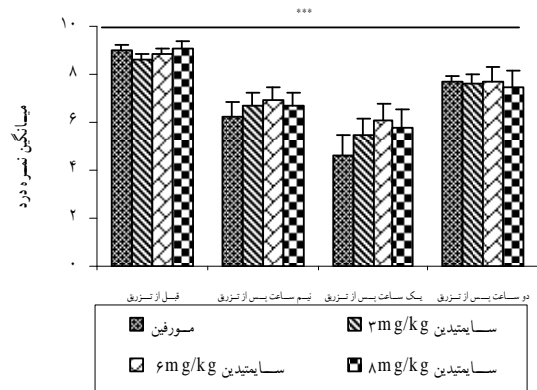
بسیار موثر است و قابل مقایسه با مورفین می‌باشد که تأیید کننده مطالعات انجام شده بر روی حیوانات و دیگر مطالعات انسانی می‌باشد [۳، ۵، ۶، ۷، ۹، ۱۱].

مدت زمان بی‌دردی و یا زمان نیاز به دوز بعدی داروی ضد درد به عنوان یک معیار ارزیابی داروی ضد درد مورد ارزیابی قرار گرفت که در گروه مورفین (۵/۱) و گروه ۳ (۳/۹) و در گروه ۸ سایمتیدین (۴/۴) ساعت بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری نداشت. لذا از نظر طول اثر، سایمتیدین مشابه مورفین است و یک داروی طولانی اثر در کنترل درد می‌باشد.

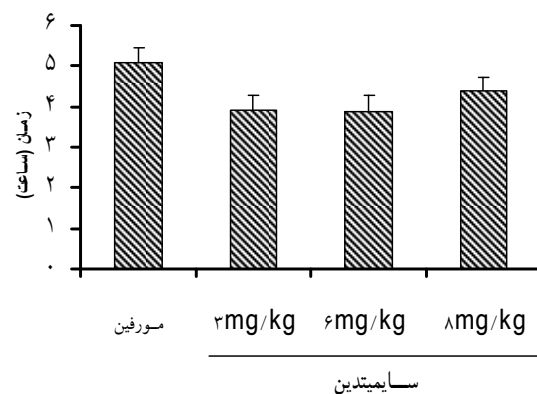
یافته‌های این پژوهش با مطالعه قبلی پژوهشگران مطابقت دارد که در آن سایمتیدین با دوز ۳۰۰ میلی‌گرم [۵] اثر ضد دردی خوبی داشت و مشابه با دوز ۰/۱ مورفین بود [۱۱].

مطالعات پراکنده انسانی دیگر نیز یافته‌های این مطالعه را تأیید می‌نماید و همان‌طوری‌که قبلاً اشاره شد سایمتیدین موجب کاهش درد در بیماران مبتلا به هریس زوستر و نیز بیماری دردناک مثانه گردید [۵، ۹، ۱۰]. هم‌چنین در مطالعه‌ای اثر ضد التهابی سایمتیدین به دنبال سوختگی مشاهده شده است [۱۲]. نتایج مطالعه‌ای دیگر نشان داد تجویز ۴ mg/kg سایمتیدین قبل از بی‌هوشی و بلافاصله بعد از پایان عمل جراحی شکم در بیماری‌های زنان اثرات قابل پیش‌گیرانه‌ای بر بی‌دردی پس از عمل، بر مصرف مورفین و نیز بر کاهش تهوع و استفراغ نداشت [۱۳]. نتایج این مطالعه با یافته‌های پژوهش حاضر مطابقت ندارد که احتمالاً به دلیل این است که سایمتیدین در مطالعه مذکور با یک دوز و بر روی یک نوع عمل جراحی و در یک جنس مونث و درست قبل از بی‌هوشی و نیز بلافاصله بعد از پایان عمل جراحی تجویز گردید. در حالی که در پژوهش حاضر با دوزهای متفاوت و بعد از شروع درد دارو تزریق می‌شد.

در یک مطالعه دیگر، که بر روی بیماران تحت عمل جراحی ارتوپدی انجام شد، تجویز قبل از عمل جراحی با ناپروکسن به علاوه فاموتیدین (آنتاگونیست H<sub>2</sub>) به خوبی تحمل گردیده و پاسخ فاز حاد پس از عمل جراحی



شکل ۱. مقایسه میانگین شدت درد در ۴ گروه درمانی دریافت کننده دارو. میانگین نمره درد در هر ۴ گروه نیم ساعت، یک ساعت و دو ساعت پس از دریافت دارو نسبت به میانگین قبل از تزریق دارو تفاوت آماری معنی‌داری را نشان داد ( $P < 0.001$ ). اما بین چهار گروه اختلاف معنی‌داری دیده نشد.



شکل ۲. مقایسه میانگین مدت زمان بی‌دردی (ساعت) در ۴ گروه درمانی دریافت کننده دارو. در بین ۴ گروه اختلاف آماری معنی‌داری وجود نداشت ( $P < 0.05$ ).

## بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌های این مطالعه نشان می‌دهد که:

- ۱- سایمتیدین در هر سه دوز باعث کاهش درد در بین بیماران تحت مطالعه گردید.
- ۲- سایمتیدین در هر سه دوز در بی‌دردی با مورفین، به عنوان یک ضد درد شناخته شده، تفاوت معنی‌دار نشان نداد. میانگین شدت درد در ۰/۵ و یک ساعت بعد از تزریق دارو در هر سه دوز سایمتیدین مشابه گروه مورفین بوده است که نشان می‌دهد، سایمتیدین در کاهش شدت درد بعد از عمل

## تشکر و قدردانی

از شورای محترم پژوهشی دانشگاه جهت تامین اعتبار مالی، کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه به لحاظ امکان اجرای این پژوهش، از همکاری پرسنل محترم بیمارستان امیرالمومنین (ع) سمنان، خانم‌ها رقیه شنایی، فریبا قاسم‌زاده، الهام رحمانیان، صغری شیرخوانی در جمع‌آوری داده‌ها صمیمانه تشکر و قدردانی می‌شود.

## منابع

- [1] Berthold CW. and Dionne RA, Clinical evaluation of H1-receptor and H2 receptor antagonists for acute postoperative pain. *J Clin Pharmacol* 1993; 33: 944-948.
- [2] Champan CR, Syrjala KI, Measurement of pain. In: Loeser JD, Butler SH, Champan CR, Turk DC, Bonica NJ. *Text book of The management of pain. Vol 1 2nd Ed. London, Philadelphia, Lippincott, Williams and Wilkins; 1990. p 310-328.*
- [3] Miladi Gorji H. and Rashidy-Pour A, The role of ATP-sensitive channel and opioid receptors on cimetidine antinociception. *J Rafsanjan University of Medical Sciences* 2004; 3: 207-214. (Persian).
- [4] Netti C, Guidobono F, Sibilia V, Villa I, Cazzamalli E. and Pecile A, Central effects of histamine H2-receptor agonists and antagonists on nociception in the rat. *Agents Acations* 1988; 23: 247-249.
- [5] Thilagarajah R. Witherow RO. and Walker MM, Oral cimetidine gives effective Symptom relief in painful bladder disease: a prospective randomized double-blind placebo-controlled trial. *Bju Int* 2001; 87: 207-212.
- [6] Leza JC, Lizasoain I. and Lorenzo P, H1- and H2-histamine receptor blockers and opiate analgesia in mice. *Methods Find EXP Clin Pharmacol* 1990; 12: 671-678.
- [7] Hough LB, Nalwalk JW, LI BY, Leurs R, Menge WM, Timmerman H. and et al, Novel qualitative structure activity relationships for the antinociceptive actions of H2 anagonists, H3 antagonists and derivatives. *J Pharmacol EXP Ther* 1997; 283: 1534-1543.
- [8] Gogas KR, Hough LB, EberLe NB, Lyon RA, Glick SD, Ward SJ. and et al, A role for histamine and H2 -receptors in opioid antinociception. *J Pharmacol Exp Ther* 1989; 250: 476-484.
- [9] Bense L, Marcusson JA. and Ramsten T, Effect of cimetidine on herpes zoster infection. *Drug Intell Clin Pharm* 1987; 21: 803-805.
- [10] Mamdani FS, Pharmacologic management of herpes zoster and postherpetic neuralgia. *Can Fam Physician* 1994; 40: 321-332.
- [11] Foruzesh fard M. and Miladi-Gorji H, Effect of cimetidine antinociception on post operative pain and comparison with morphine. *Koomesh J* 2006; 7: 1-6. (Persian)
- [12] Yoshioka T, Monafu WW, Ayvazian VH, Deitz F. and Flynn D, Cimetidine inhibits burn edema formation. *AM J Surg* 1987; 136: 681-685.
- [13] Chia YY, Chiang HL, Liu K. and Ko NH, Randomized, double-blind study comparing postoperative effects of treatment timing with histamine H-receptor antagonist cimetidine. *Acta Anaesthesiol Scand* 2005; 49: 865-869.
- [14] Munoz M, Garcia-Vallejo JJ, Sempoere JM, Romero R, Olalla E. and Sebastian C, Acute phase response in patients undergoing lumbar spinal surgery: modulation by perioperative treatment with naproxen and famotidine. *Eur Spine J* 2004; 13: 367-373.

جای‌گذاری وسیله در نخاع کمری، کاهش یافته است و نیز موجب کاهش مصرف ضددردهای دیگر گردید. ولی تحقیق بیش‌تری برای تعیین دوز مناسب و زمان تجویز قبل از عمل جراحی نیاز می‌باشد [۱۴].

مکانیسم ضددردی سایمتیدین هنوز معلوم نیست ولی احتمالاً به دلیل افزایش سطح مورفین مغزی و پلاسمائی و هم‌چنین مهار متابولیسم مورفین می‌باشد [۷].

برای استفاده از سایمتیدین در کنترل بی‌دردی پس از عمل جراحی در انسان، نکاتی قابل‌تأمل است:

۱- در این مطالعه مشاهده شد که سایمتیدین می‌تواند باعث کاهش درد در اعمال جراحی کوچک و متوسط و بزرگ شود. هر چند این یافته در چه کوچکی در استفاده از سایمتیدین در کلینیک انسانی باز نموده است ولی به کارگیری آن نیازمند مطالعات انسانی بیش‌تر، به ویژه برای اعمال جراحی بزرگ‌تر، نیز می‌باشد.

۲- عوارض جانبی مصرف داروهای مخدر می‌تواند همراه با عوارض چندی از جمله تضعیف تنفسی، تهوع و استفراغ و بی‌بوست در بیمار شود. لذا تحقیقات برای یافتن یک جایگزین مناسب برای این داروها مدنظر است. این مطالعه نشان داد سایمتیدین در هر سه دوز هیچ عارضه جدی در بر نداشت و این به عنوان یک مزیت بزرگ سایمتیدین نسبت به داروهای مخدر قابل توجه خواهد بود. نتایج نشان داد این دارو ضد درد قوی، موثر و مطمئن برای توسعه بالینی می‌باشد. سایمتیدین در هر سه دوز، از نظر کاهش شدت درد با مورفین تفاوتی ندارد، لذا حداقل برای مواقعی که مورفین در دسترس نباشد، به عنوان یک داروی ضد درد، جایگزین مناسبی برای مورفین می‌باشد. انجام مطالعات بیش‌تر در مقایسه ضددردی مورفین با دوزهای مختلف سایمتیدین در نمونه‌های انسانی پیشنهاد می‌شود. نهایتاً دو مورد مهم محدودیت پژوهش عبارت بودند از:

۱- استفاده از یک دوز دارو به عنوان ضد درد

۲- عدم همکاری برخی از بیماران در معیار ارزشیابی درد



## Effects of cimetidine in control of post operative pain

Mohammad Foruzesh fard (M.D)<sup>1</sup>, Hossein Miladi Gorji (M.Sc)<sup>2\*</sup>, Raheb Ghorbani (Ph.D)<sup>3</sup>, Anoosh Shafiei(M.D)<sup>1</sup>, Manijeh Yazdan mehr(M.D)<sup>1</sup>

1 - Amir AL-momenin Hospital, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 – Dept. and Research Center of Physiology, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3 - Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received: 29 Sep 2008 Accepted: 4 Mar 2009)

**Introduction:** Pain is the most common complaint of patients and therefore its treatment is the most ancient problem of human being. Since opioids have many side effects, morphine (MOR) are administrated limitedly. Recent studies have shown that cimetidine (CIM) induces analgesia in animals and humans. This study was designed to evaluate the effect of CIM in control of post operative pain.

**Materials and Methods:** This study was a double-blind clinical trial. Following filling a consent form, one hundred and twenty patients (male & female) were randomly divided to four groups. The first three groups, as CIM groups, were received different doses of CIM (3mg /kg, 6mg /kg and 8mg /kg) and the last group given MOR (0.1 mg/kg). The drugs were injected (IV) in peak of pain during post operation period. Numeric rating pain scale (RPS) method was used for pain scaling. Pain was measured in 30 min, 60 min and 120 min after injection the drug and compared with pain score before injection of the drug.

**Results:** Pain intensity was not significantly different prior to injection, 30 , 60 min and 120 min after drug injections in all four groups (MOR and CIM groups), but it was significantly lower when compared with pain score before injection of drug ( $P < 0.05$ ). In addition, there were no significant differences in duration of analgesia among four groups.

**Conclusions:** The results of this study indicated that the analgesic effects (time and quality) of CIM (each three doses) are compatible with that those induced by MOR. Therefore, It seems that CIM is a safe drug in control of post operative pain.

**Keywords:** Cimetidine, Morphine, Analgesia, Post operative, Dose

\* Corresponding author: Fax: +98 231 3354161 Tel: +98 231 3354170  
miladi331@yahoo.com