

بررسی سم شناسی بالینی فرآورده طبیعی MS₁₄ در بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس

نویسندگان: دکتر محسن ناصری^{1*}، دکتر امراله احمدی²، دکتر کورش قره گزلی³، دکتر سید مسعود نبوی⁴، دکتر سقراط فقیه زاده⁵، دکتر نوید اشتریان⁶، دکتر فریبا منتظمی⁶ و دکتر حسین رضایی زاده⁷

1. استادیار فارماکولوژی دانشکده پزشکی، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه شاهد
2. چشم پزشک
3. دانشیار گروه نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
4. استادیار گروه نورولوژی، دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد
5. استاد گروه آمار زیستی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
6. دستیار نورولوژی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی
7. پزشک گروه تحقیقات طب سنتی ایران، مرکز تحقیقات پزشکی دانشگاه شاهد

Email: naseri@shahed.ac.ir

* نویسنده مسئول:

دوماهنامه علمی
- پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال چهاردهم -
شماره 68
اردیبهشت 1386

چکیده

مقدمه: مولتیپل اسکلروز (MS) یک بیماری تخریب کننده میلین اعصاب مرکزی و از مهم ترین بیماری های اعصاب است، چرا که علاوه بر تکرار و تناوب مزمن، اغلب افراد جوان را درگیر می کند. تحقیقات جهانی نیز بر یافتن داروهایی که بتواند از این بیماری پیشگیری کند یا جریان آن را آهسته کند و یا عوارض آن را برای بیمار به حداقل برساند متمرکز شده است. فرآورده MS₁₄ ترکیبی طبیعی با منشأ گیاهی - دریایی است که برای کمک به کنترل علائم بیماری مولتیپل اسکلروز تهیه شده است. نتایج مطالعات مقدماتی، مبتنی بر عدم ایجاد سمیت در حیوان آزمایشگاهی و تأثیر مثبت بر کیفیت زندگی بیماران بود.

مواد و روش ها: این تحقیق آثار جانبی مصرف خوراکی فرآورده طبیعی MS₁₄ را به مدت 3 هفته بر علائم حیاتی 38 بیمار مبتلا به مولتیپل اسکلروز دچار آتاکسی مخچه ای مورد بررسی قرار داد. همچنین تست های کبدی، تست های کلیوی، عوامل بیوشیمیایی و فاکتورهای خونی بیماران به صورت دو سو کور، متقاطع و در مقایسه با گروه دریافت کننده دارونما مورد ارزیابی قرار گرفته است. نتایج: نتایج حاکی از آن است که این فرآورده بر هیچ کدام از علائم و آزمایش های مورد بررسی تأثیر منفی ندارد.

واژه های کلیدی: سم شناسی، مولتیپل اسکلروزیس، فرآورده طبیعی

این طرح با حمایت مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه شاهد تصویب و انجام شده است.

مقدمه

عدم شناخت کامل از ماهیت بیماری مولتیپل اسکلروزیس باعث شده تا هیچ گونه درمان قطعی برای این بیماری یافت نشود. در این میان همواره امید و هدف درمان‌های جدید، تغییر جریان و کنترل علائم بیماری بوده است. داروهای رایج نیز علی‌رغم فواید محدود تا متوسطی که در کاهش میزان عود در بعضی از انواع MS داشته‌اند دارای عوارض جانبی خاصی از محدوده خفیف تا متوسط و شدیدند. از طرفی، داروهای مورد استفاده در درمان‌های علامتی نیز دارای عوارض جانبی شناخته شده مربوط به خود هستند [1-13]. امروزه به دلیل عدم موفقیت کامل در درمان بیماری MS، توجه محققین به مکاتب طب مکمل و سنتی جلب گردیده و سعی دارند در حل این معضل از تمام ظرفیت‌های موجود استفاده کنند [14-22 و 1].

MS₁₄ فرآورده‌ای طبیعی با منشأ گیاهی و دریایی است و بر اساس بعضی از تجارب و شواهد، برای کمک به کنترل بیماری مولتیپل اسکلروزیس تهیه گردیده است. طبق مطالعات سم شناسی بر روی حیوان، این ترکیب فاقد هرگونه سمیت تحت حاد بوده [23] و جزء مواد «غیرسمی و خوراکی» طبقه‌بندی می‌شود [24]. در ادامه این تحقیق، پژوهشگران از طرف کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه شاهد اجازه یافتند بررسی‌های بالینی لازم را در بیماران داوطلبی که به درمان‌های رایج پاسخ نمی‌دادند به عمل آورند. هدف این مطالعه، بررسی آثار فرآورده طبیعی MS₁₄ بر علائم حیاتی و آزمایش‌های کبدی، کلیوی و خونی بیماران مبتلا به مولتیپل اسکلروز دچار آتاکسی مخچه‌ای است.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه کارآزمایی بالینی تصادفی دوسو کور و متقاطع با کنترل دارونما بوده که بیماران داوطلب مبتلا به مولتیپل اسکلروزیس دچار آتاکسی مخچه‌ای، (مراجعه‌کننده به درمانگاه‌های تخصصی مغز و اعصاب بیمارستان‌های لقمان حکیم، شهید مصطفی خمینی و

مطب خصوصی مجریان طرح) را پس از اخذ رضایت مورد بررسی قرار داده است.

معیارهای ورود به مطالعه

1. ابتلای قطعی به بیماری MS از نوع (Relapsing RR یا Remitting) SPL یا (Secondary Progressive) مطابق با معیار مک دونالد 2001 که به تأیید مجریان متخصص مغز و اعصاب (اعضای هیأت علمی دانشگاه) رسیده باشد.

2. سن بالای 18 سال.

3. نبودن در حمله حاد و گذشت حداقل یک ماه از حمله حاد.

4. دچار بودن حتمی بیمار به آتاکسی مخچه‌ای [هر کدام از علائم دیسمتری، ترمور آتاکسیک و یا اختلالات gait (از نوع مخچه‌ای - آتاکسیک) کافی است].

5. بیمار از درمان طبیعی دیگری در طول مطالعه استفاده نکند.

معیارهای حذف از مطالعه

1. بیماری‌های قلبی - عروقی.
2. بارداری.
3. عود (Relapse) بیماری در طول مطالعه.
4. عفونت فعال و شناخته شده.
5. معرفی داروی جدید و مؤثر بر علائم شخص طی یک ماه گذشته (به لحاظ رعایت قوانین اخلاق پزشکی).
6. استفاده همزمان از داروی مؤثر بر آتاکسی مخچه‌ای.

7. اختلال شناختی شدید و سابقه بیماری سایکوتیک.

8. اختلال حرکتی شدید ناشی از عوارض بیماری، مثل چسندگی تاندون‌ها (Fixed-Tendon contracture).

9. وجود یک اختلال آزمایشگاهی خونی مشخص در بدو مطالعه.

(ESR)، بررسی عملکرد کبدی و کلیوی (Cr, SGOT, SGPT و BUN) و آزمایش ادرار بوده است.

حجم نمونه و محاسبات آماری

با در نظر گرفتن آخرین مطالعه مقدماتی و آزمون آماری مطالعات تحلیلی (مقایسه‌ای - تجربی)، تعداد 33 بیمار مورد نیاز بود که نهایتاً با توجه به معیارهای ورود و معیارهای حذف از مطالعه، اطلاعات مربوط به 38 بیمار مورد ارزیابی قرار گرفت ($\alpha=0/05$ و $\beta=0/10$). آزمون‌های آماری مورد استفاده، شامل من ویتنی و ویل کاکسون بود.

کلیه اطلاعات به دست آمده در چهار مرحله کارآزمایی آماری مورد بررسی قرار گرفتند:
(X) = قبل از ورود به طرح، X1 = دوره مصرف دارو، X2 = دوره مصرف دارونما).

مرحله اول: مقایسه داده‌ها (X) با انتهای دوره مصرف دارو (X1).

مرحله دوم: مقایسه داده‌ها (X) با انتهای دوره مصرف دارونما (X2).

مرحله سوم: مقایسه دو دوره مصرف دارو و دارونما (X1، X2).

مرحله چهارم: بعد از محاسبه آماری مراحل یک تا سه، با توجه به متقاطع بودن مطالعه و نبودن «اثر دوره» و «اثر منتقله»، از نظر آماری گروه‌ها قابلیت ادغام یافتند و لذا جمعیتی با تعداد 38 نفر در نظر گرفته شد که یک دوره دارو و یک دوره دارونما دریافت کرده است.

در صورتی که P.value محاسبه شده کوچک‌تر از 0/05 باشد از لحاظ آماری معنادار تلقی گردید.

نتایج

گروه A شامل 20 بیمار با حداقل سنی 18 سال و حداکثر 56 سال (متوسط سنی 31/9 سال) است که 17 نفر از آن‌ها زن و 3 نفر مرد بوده‌اند.

بیماران مراجعه‌کننده در مقطع زمانی اجرای طرح، پس از احراز معیارهای ورود به مطالعه، به دو گروه دریافت‌کننده دارونما (placebo) و فرآورده MS₁₄ تقسیم شده، هر کدام از گروه‌ها به مدت 3 هفته به صورت خوراکی دارونما و یا فرآورده MS₁₄ با دوز روزانه 50 میلی گرم بر کیلو گرم دریافت کرد. سپس یک دوره یک ماهه به عنوان دوره پاکسازی (wash out) در نظر گرفته شد که طی آن، داوطلبین هیچ‌کدام از موارد دارونما یا فرآورده دارویی را مصرف نکردند. بعد از اتمام دوره پاکسازی، هر کدام از گروه‌ها به صورت متقاطع (بر عکس دوره قبل) دارونما یا فرآورده MS₁₄ با همان دوز و مدت را دریافت کردند. ورود بیماران به طرح به صورت کاملاً تصادفی (طبق مدل پواسن) بود و هر دو گروه از نظر شرایط کلی، مشابه (match) بودند. بنابر توضیحات فوق:

- گروه A بیمارانی هستند که در مرحله اول فرآورده MS₁₄ و در مرحله دوم دارونما دریافت کرده‌اند.

- گروه B بیمارانی هستند که در مرحله اول دارونما و در مرحله دوم فرآورده MS₁₄ دریافت کرده‌اند. قابل توجه این‌که در زمان اجرای طرح، هر دو گروه و همچنین دارونما و فرآورده MS₁₄ کدگذاری شده و پزشکان ارزیابی‌کننده، بیماران و همراهان بیمار نسبت به خواص ماده‌ای که دریافت می‌کردند بی‌اطلاع بودند. در پایان پروژه، کد دارو و دارونما خوانده شد و دو گروه A و B تفکیک و اطلاعات جهت ارزیابی و تجزیه و تحلیل آماری به متخصص مربوط تحویل گردید.

عوامل مورد بررسی

عوامل مورد اندازه‌گیری، شامل علائم حیاتی (فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، وزن، تعداد نبض، تعداد تنفس و درجه حرارت بدن)، آزمایش‌های خونی و بیوشیمیایی (شمارش گلبول‌های قرمز، گلبول‌های سفید، هموگلوبین، پلاکت، سدیم، پتاسیم، کلسیم، CRP و

صورت ادغام دو گروه (A و B) و با افزایش حجم نمونه این تغییر از نظر آماری نیز بی معنا می‌گردد (جدول 2).

3. آزمون میزان تغییرات فاکتورهای بیوشیمیایی خون، مثل سدیم، پتاسیم و کلسیم و عوامل CRP, ESR هیچ گونه تغییر معناداری نشان نداد. تنها نکته قابل ذکر این است که در صورت ادغام گروه‌ها (A+B) میزان پتاسیم خون از نظر آماری تغییر معناداری نشان می‌دهد که چون در محدوده نرمال قرار دارد، از اهمیت بالینی برخوردار نیست. اطلاعات کلی در جدول 3 آمده است.

4. کلیه تغییرات عوامل عملکردی کبد و کلیه شامل Cr, SGOT, SGPT و BUN نیز هیچ گونه تغییر معنادار آماری نداشته و در محدوده تغییرات طبیعی ارزیابی شدند (جدول 4).

5. آزمایش ادرار قبل و بعد از مصرف دارو و دارونما، تغییر پاتولوژیک خاصی نشان نداده است.

گروه B شامل 18 بیمار با حداقل سنی 18 سال و حداکثر 45 سال (متوسط سنی 29/7 سال) است که 14 نفر از آن‌ها زن و 4 نفر مرد بوده‌اند.

1. بررسی تغییرات ایجاد شده در علائم حیاتی بیماران، شامل فشار خون سیستولیک و دیاستولیک، وزن، تعداد نبض، تعداد تنفس و درجه حرارت بدن، قبل و بعد از مصرف فرآورده MS₁₄ و در مقایسه با دریافت دارونما هیچ تغییر معنادار نشان نداد (جدول 1).

2. آزمون میزان تغییرات فاکتورهای خونی، شامل شمارش گلبول‌های قرمز (RBC)، گلبول‌های سفید (WBC)، هموگلوبین و پلاکت هیچ گونه تغییر معناداری نشان نداد. تنها مورد، تغییر معنادار هماتوکریت در گروه X1 (با مصرف فرآورده MS₁₄) از گروه A با $p=0/02$ بود که از نظر بالینی به دلیل قرار داشتن در محدوده تغییرات نرمال اهمیت ندارد. همچنین در

جدول 1 بررسی آثار MS₁₄ و دارونما بر علائم حیاتی بیماران

علائم حیاتی	قبل از درمان		فرآورده MS ₁₄		دارونما	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
فشار خون سیستولیک (میلی متر جیوه)	112/89	11/36	109	8/55	110/15	7/67
فشار خون دیاستولیک (میلی متر جیوه)	77/73	8/43	76/83	8/14	78/9	8/1
تعداد نبض (در دقیقه)	84/89	20/19	82/1	8/55	81/87	5/85
تعداد تنفس (در دقیقه)	14	10/59	12/2	1/66	12/28	1/41
دمای بدن (درجه سانتی‌گراد)	36/87	0/15	36/9	0/02	39/92	0/02

بر مبنای آزمون ویلکاکسون هیچ کدام از تغییرات در گروه‌های A, B و A+B در مراحل کارآزمایی (X1-X2), (X-X1) و (X-X2) از نظر آماری معنادار نیست.

جدول 2 بررسی اثرات MS₁₄ و دارونما بر عوامل خونی

شمارش سلول‌های خونی	قبل از درمان		فرآورده MS ₁₄		دارونما	
	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار
گلبول قرمز (تعداد در میکرولیتر)	4/62×106	0/46	4/66×106	0/54	4/04×106	0/75
گلبول سفید (تعداد در میکرولیتر)	7/08×103	2/39	7/1×103	4/1	7/18×103	3/99
هماتوکریت (درصد)	40/26	3/7	41/14	4	41/37	4/11
هموگلوبین (گرم در دسی لیتر)	12/90	2/01	12/8	2/2	13/35	1/3
پلاکت (تعداد در میکرولیتر)	236/8×103	57/9	271/1×103	97/4	233/77×103	51/59

بر مبنای آزمون ویلکاکسون هیچ کدام از تغییرات در گروه A+B از نظر آماری معنادار نیست.

جدول 3 بررسی آثار MS₁₄ و دارونما بر عوامل بیوشیمیایی خون

دارونما		فرآورده MS ₁₄		قبل از درمان		بیوشیمی خون
انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
3/92	140/17	3/05	140/03	3/17	140/36	سدیم (میلی اکی والان در لیتر)
0/44	4/24	0/36	4/3	0/31	4/25	پتاسیم (میلی اکی والان در لیتر)
0/46	9/46	0/55	9/59	0/69	9/66	کلسیم (میلی گرم در دسی لیتر)
7/58	10/85	18/1	17/07	18/65	16/22	ESR (mm/h)
0	0	0/66	0/17	0/39	1	CRP (score: 1+ to 4+)

بر مبنای آزمون ویلکوکسون هیچ کدام از تغییرات در گروه‌های A: B و A+B و در مراحل کارآزمایی (X-X1)، (X-X2) و (X1-X2) از نظر آماری معنادار نیست.

جدول 4 بررسی آثار MS₁₄ و دارونما بر تغییرات آزمون‌های بیوشیمیایی کبد و کلیه

دارونما		فرآورده MS ₁₄		قبل از درمان		عملکرد کبدی و کلیوی
انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	انحراف معیار	میانگین	
9/42	22/64	9/21	22/06	7/1	18/88	SGOT (u/l)
12/83	22/5	10/64	23/89	18/82	22/09	SGPT (u/l)
7/44	23/40	6/87	21/92	7/58	21/09	BUN (mg/dl)
0/2	0/78	0/15	0/75	0/11	0/28	Cr (mg/dl)

بر مبنای آزمون ویلکوکسون تمام تغییرات در گروه‌های A: B و A+B و در مراحل کارآزمایی (X-X1)، (X-X2) و (X1-X2) در محدوده تغییرات طبیعی قرار دارند و اختلاف‌ها از نظر آماری معنادار نیست.

بحث و نتیجه گیری

طبق نتایج ذکر شده، فرآورده طبیعی MS₁₄ هیچ‌گونه تغییر سوء در علائم حیاتی، فاکتورهای خونی و بیوشیمیایی و نشانه‌های عملکرد کبدی و کلیوی ایجاد نکرد و جز یک مورد افزایش کلسترول خون، عوارض جانی آن، کم و قابل اغماض بود. در مجموع، یافته‌های سم شناسی بالینی در انسان در تأیید مطالعات سم شناسی حیوانی است؛ چنان‌که در مطالعات حیوانی با مصرف دوز معادل 2500 mg/kg یعنی 50 برابر دوز درمانی، هیچ‌گونه اثر سوء هماتولوژیک و هیستوپاتولوژیک در حیوانات ملاحظه نشد [23]. اهمیت این نتایج با نگاهی گذرا به عوارض جانبی مهم‌ترین داروهای رایج مورد استفاده در کنترل بیماری

مولتیپل اسکلروز، مثل بتا اینترفرون‌ها، گلاتیرامر استات و پردنیزولون‌ها روشن تر می‌شود. به عنوان مثال، شایع‌ترین آثار جانی داروی اینترفرون عبارتند از: واکنش محل تزریق، علائم شبه آنفلوآنزا، واکنش ایمنی نسبت به دارو، اختلال قاعدگی، میگرن، کاهش لنفوسیت‌ها، افزایش سفتی عضلانی، تعریق و افزایش فشار خون. همچنین در 23 تا 67 درصد از بیماران، افزایش آنزیم‌های کبدی و در مواردی علائم سمیت کبدی گزارش شده است [25-28]. بنابراین می‌توان فرض کرد فرآورده MS₁₄ از ایمنی خوبی برای مصرف در انسان برخوردار است. بدیهی است قضاوت در این مورد، نیاز به مطالعه کامل‌تر و پیگیری (Follow up) طولانی‌تر دارد.

قدردانی

در پایان از کلیه مسئولین مرکز تحقیقات گیاهان دارویی دانشگاه شاهد که با حمایت مادی و معنوی خود موجب به ثمر رسیدن این طرح پژوهشی شدند، صمیمانه قدردانی می‌کنیم.

منابع

14. Whitmarsh Thomas E, Homeopathy in multiple sclerosis, *Complementary Therapies in Nursing and Midwifery*, Volume 9, Issue 1, February 2003, pp.5-9.
15. Hunly A, Ernest E, Complementary and alternative therapies for treating multiple sclerosis symptoms: a systematic review, *Complementary therapy medicine*, 2000, jun, 8(2): 97-105.
16. Pucci E, Cartechini E, Taus C, Guiliani G, why physicians need to look more closely at the use of Complementary and alternative medicine by multiple sclerosis patients, *Eur J Neurol*, 2004 Apr, 11(4):263-7
17. Stuijbergen AK, Harrison TC, Complementary and alternative therapy use in persons with multiple sclerosis, *Rehabil Nurs*, 2003, 28(5):141-7.
18. "WHO Traditional medicine strategy 2002-2005". Geneva, 2002: 1-3, 43-47.
19. Simile Ni H, Hardy C, AM., Utilization of complementary and alternative medicine by United States adults: results from the 1999 national health interview survey, *Med Care*. 2002 Apr; 40(4): 353-8.
20. Newland P, The use and effectiveness of alternative therapies in multiple sclerosis, *J Neurosci Nurs*. 1999 Feb; 31(1):43-6.
21. Nayak S, Matheis RJ, Schoenberger NE, Shiflett SC, Use of unconventional therapies by individuals with multiple sclerosis, *Clin Rehabil*. 2003;17(2):181-91.
22. Stuijbergen AK, Harrison TC, Complementary and alternative therapy use in persons with multiple sclerosis, *Rehabil Nurs*. 2003 Sep-Oct;28(5):141-7.
23. حاج هاشمی ولی ا...، قفقازی تقی، احمدی امرا...؛ بررسی سمیت تحت حاد داروی طبیعی MS₁₄ در موش صحرائی (Rat). دانشور، سال 11، شماره 52، صفحات 14-11، 1383.
24. Casarett and Doull's Toxicology: The basic science of poisons. Klaassen C (editor). McGraw-Hill. 2001: 92.
25. Tremlett H, Yoshida E, Oger J. Liver injury associated with the beta interferons for MS. *Neurology* 2004; 62:628-631.
26. Duchini A. Autoimmune hepatitis and interferon beta-1a for multiple sclerosis. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:767-768.
27. Bayas A, Rieckmann P. Managing the Adverse Effects of Interferon Therapy in Multiple Sclerosis. *Drug Safety*. 2000, 22(2): 149-159(11).
28. Rieckmann P, O'Connor P, Francis G, Wetherill G; Alteri E. Haematological Effects of Interferon-1a (Rebif®) Therapy in Multiple Sclerosis. *Drug Safety*. 2004, 27(10): 745-756.
1. Braunwald E, Fauci AS, Harrison's principles of internal medicine, 16th edition, 2005, Mc Grow-Hill publication: 2461-2470.
2. Coyl PK, Hammad MA, Atlas of multiple sclerosis, 2003, science press, London.1.
3. Agrawal Y.P, Low dose naltrexone therapy in multiple sclerosis, *Medical Hypotheses*, 2005, 64: 721-724.
4. Galetta Steven L, Markowitz Clyde, US FDA-Approved Disease-Modifying Treatments for Multiple Sclerosis: Review of Adverse Effect Profiles, *CNS Drugs* 2005; 19 (3): 239-252.
5. Killestein J, Polman C. Current trials in multiple sclerosis: established evidence and future hopes. *Current Opinion in Neurology*. 2005, 18(3):253-260.
6. Howard L, Weiner. Immunosuppressive treatment in multiple sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences*. 2004. 223, 1 – 11.
7. Zivadinov R, et al, A longitudinal study of quality of life and side effects in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1a, *Journal of the Neurological Sciences*, 2003, 216: 113– 118.
8. Miltenburger C, Kobelt G, Quality of life and cost of multiple sclerosis, *Clinical neurology and neurosurgery*, 2002, 104: 272-275
9. Zajicek J, Fox P, Sanders H, Wright D, et al. Cannabinoids for treatment of spasticity and other symptoms related to multiple sclerosis: multicentre randomized placebo-controlled trial, *The lancet*, Nov 8, 2003, 362, 9395: 1517.
10. Agents for multiple sclerosis. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 4.
11. Chilcott J, McCabe C, Tappenden P, O'Hagan A, Cooper N, Keith Abrams, et al. Modelling the cost effectiveness of interferon beta and glatiramer acetate in the management of multiple sclerosis. *BMJ*. 2003, VOL 326.
12. Polman C, Uitdehaag B. Drug treatment of multiple sclerosis. *BMJ*. 2000; 321; 490-494.
13. رسولی نیا معصومه، نبوی سیدمسعود، بررسی سیر بالینی، میزان پیشرفت و درجه ناتوانی بیماری مولتیپل اسکلروزیس در 203 بیمار مبتلا در انجمن ام اس طی سالهای 80-81. خرداد 82، دانشکده پزشکی شاهد، پایان نامه 51/73.