

## بررسی میزان اثر کلونیدین در جلوگیری از بروز لرز به دنبال بیهوشی عمومی

دکتر زهرا مودی<sup>۱</sup> - دکتر شهرام برجیان<sup>۲</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** یکی از عوارض ناخوشایند بیهوشی عمومی، لرز است که در ۴۰٪ موارد دیده می‌شود. لرز عارضه‌ای بسیار جدی است که مصرف اکسیژن را تا چند برابر بالا می‌برد؛ همچنین باعث افزایش تهویه ریوی و برون‌ده قلب، فشار داخل مغز و چشم و نیز افزایش میزان درد بعد از عمل و خطر ایسکمی میوکارد می‌گردد. پیشگیری از بروز این عارضه ناخواسته برای دستیابی به یک بیهوشی مطلوب و کاستن خطرات آن ضروری است. این مطالعه با هدف تعیین اثر کلونیدین در جلوگیری از وقوع لرز بعد از بیهوشی عمومی انجام شد.

**روش تحقیق:** این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی دوسویه کور و تصادفی بر روی ۱۰۰ بیمار بالای ۱۸ سال با ASA کلاس ۱ و ۲ کاندید عمل جراحی چشم در بیمارستان الزهرا زاهدان انجام شد. بیماران به صورت دسته‌بندی ده‌تایی به دو گروه مورد (کلونیدین) و شاهد (دارونما) تقسیم شدند و دو ساعت قبل از بیهوشی ۰/۲ میلی‌گرم کلونیدین یا دارونما را با ۳۰ سی‌سی آب دریافت کردند. روش بیهوشی در هر دو گروه یکسان بود. همه افراد در اتاق ریکاوری از نظر وقوع لرز معاینه شدند و پرسشنامه مخصوص تکمیل گردید. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۱۳) و آزمون آماری کای‌دو، در سطح معنی‌داری  $P < 0/05$  مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

**یافته‌ها:** از ۵۰ بیمار گروه مورد (دریافت‌کننده کلونیدین)، فقط یک نفر (۲٪) و از ۵۰ بیمار گروه شاهد (دریافت‌کننده دارونما)، ۱۰ نفر (۲۰٪) دچار لرز بعد عمل شدند که این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار بود ( $P = 0/004$ ).

**نتیجه‌گیری:** این مطالعه نشان داد، کلونیدین در پیشگیری از لرز بعد از بیهوشی مؤثر است و می‌توان از آن به عنوان یک داروی قبل از عمل به طور روزمره استفاده نمود.

**واژه‌های کلیدی:** بیهوشی عمومی؛ کلونیدین؛ لرز بعد از عمل

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند. ۱۳۸۸؛ ۱۶ (۲): ۵-۹.

دریافت: ۱۳۸۷/۵/۲۶ اصلاح نهایی: ۱۳۸۷/۱۱/۲۷ پذیرش: ۱۳۸۷/۱۲/۲۰

<sup>۱</sup> نویسنده مسؤول؛ استادیار گروه آموزشی بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان.

آدرس: زاهدان - کوی قدس - منازل مسکونی زایشگاه قدس - بلوک ۳ - پلاک ۱ کد پستی: ۹۸۱۵۷۴۶۸۱۵

تلفن: ۰۹۱۵۱۴۱۶۱۱۵. نامبر: ۰۵۴۱-۳۲۶۳۲۵۸. پست الکترونیکی: dr\_Zahra\_moodi@yahoo.com

<sup>۲</sup> استادیار گروه آموزشی بیهوشی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان (بیمارستان خاتم‌الانبیا)

## مقدمه

لرز پس از عمل، عارضه‌ای بالقوه جدی است و مصرف اکسیژن را تا ۱۰۰٪ متناسب با اتلاف حرارت در حین عمل افزایش می‌دهد. لرز باعث افزایش فشار داخل چشم و مغز می‌شود و با کشش محل برش جراحی، منجر به تشدید درد می‌گردد و احتمال ایسکمی میوکارد را نیز افزایش می‌دهد.

شیوع لرز بعد از بیهوشی عمومی در گذشته، ۴۰٪ گزارش شده‌است، اما در حال حاضر با استفاده از مقادیر بیشتر و مکرر مخدرها و حفظ درجه حرارت طبیعی بدن، از میزان آن کاسته شده است (۱).

لرز بعد از بیهوشی با گرم کردن سطح پوست و با استفاده از بعضی داروها نظیر مپریدین، کلونیدین، کتانسین، فیزوستگمین و سولفات منیزیم درمان می‌شود. کلونیدین یک آگونیست آلفا دو است که سبب تعدیل برون‌ده سمپاتیک از سیستم عصبی مرکزی می‌شود و اثراتی از قبیل آرام‌بخشی، ضد‌دردی، کاهش فشار خون و نیز کاهش ضربان قلب دارد (۱).

از آنجا که پیشگیری از بروز این عارضه ناخواسته به منظور رسیدن به یک بیهوشی مطلوب ضروری است، مطالعات متعددی به بررسی اثر کلونیدین در پیشگیری از بروز لرز بعد از عمل در مقایسه با داروهای دیگر مثل نفوپام، میدازولام، مپریدین و گروه دارونما پرداخته‌اند و اثربخشی کلونیدین در مقایسه با دارونما در کاهش لرز را نشان داده‌اند (۲-۹).

با توجه به این که در مطالعات ذکر شده از کلونیدین تزریقی استفاده شده بود و در ایران تنها نوع خوراکی آن به صورت تولید داخلی موجود است، در مطالعه حاضر با توجه به سادگی کاربرد و صرفه اقتصادی شکل خوراکی این دارو و اثرات مفید دیگر و مقایسه آن با گروه شاهد، میزان اثر کلونیدین خوراکی را در جلوگیری از بروز لرز پس از بیهوشی عمومی مورد بررسی قرار گرفت.

## روش تحقیق

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی شاهددار تصادفی شده دو سویه کور، بر روی ۱۰۰ بیمار در مرکز دانشگاهی چشم‌پزشکی الزهرا زاهدان، در نیمه اول سال ۱۳۸۶ انجام شد.

حجم نمونه بر اساس مقایسه نسبت‌های بین دو گروه در مطالعه Horn و همکاران (۱۰) و با  $\alpha=0/05$ ، ۵۰ نمونه در هر گروه تعیین گردید.

افراد مورد مطالعه از بین بیمارانی که برای عمل جراحی چشم نیاز به بیهوشی عمومی داشتند و جهت ویزیت قبل از عمل به درمانگاه بیهوشی مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند؛ این افراد پس از احراز معیارهای ورود و اخذ رضایت آگاهانه وارد مطالعه شدند.

معیارهای ورود به مطالعه شامل سن بالای ۱۸ سال و قرار گرفتن در کلاس ۱ و ۲ تقسیم‌بندی انجمن بیهوشی آمریکا\* (ASA) بود. افراد مبتلا به فشار خون بالا، دارای سابقه حساسیت به کلونیدین و اعتیاد به مواد مخدر از مطالعه حذف شدند.

افراد به طور تصادفی با روش دسته‌بندی ده‌تایی به دو گروه مورد (گروه کلونیدین) و شاهد (گروه دارونما) تقسیم شدند. جهت یکسان‌بودن شکل داروها، از خردکردن قرص کلونیدین ۰/۲ میلی‌گرم ساخت شرکت تهران ایران و ریختن آن درون کپسول استفاده شد؛ کپسولی مشابه و خالی جهت استفاده به عنوان دارونما در نظر گرفته شد. دو ساعت قبل از بیهوشی، داروها توسط پرستاری که از نوع داروی تجویز شده بی‌اطلاع بود، به همراه ۳۰ سی‌سی آب معمولی به بیماران داده شد و فشار خون پایه آنان اندازه‌گیری و ثبت گردید.

پس از ورود به اتاق عمل، فشار خون مجدداً اندازه‌گیری و در صورت افت بیش از ۳۰٪ از مقدار پایه، بیمار از مطالعه خارج می‌شد. برای تمامی بیماران طرح بیهوشی یکسانی به شرح ذیل در اتاق عمل اجرا شد:

\* American Society of Anesthesiology

جوانترین فرد ۱۹ سال و مسن‌ترین فرد ۸۰ سال داشت. بین دو گروه از نظر سنی تفاوت آماری معنی‌داری وجود نداشت ( $P=0/09$ ) (جدول ۱).

زمان بیهوشی بیماران به مساوی و یا کمتر از ۲ و بیشتر از ۲ ساعت تقسیم شد. زمان بیهوشی در ۷۱ نفر مساوی و کمتر از ۲ ساعت و در ۲۹ نفر بیش از ۲ ساعت بود.

در مورد زمان بیهوشی تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0/5$ ). یک نفر (۲٪) در گروه مورد و ۱۰ نفر (۲۰٪) در گروه شاهد بعد از عمل دچار لرز شدند. بین مصرف کلونیدین و وقوع لرز ارتباط معنی‌داری وجود داشت ( $P=0/004$ ). با توجه به وقوع تنها یک مورد لرز در گروه مورد، فراوانی لرز بر حسب متغیرهای مورد مطالعه تنها در گروه شاهد بررسی گردید (جدول ۲). بین مدت زمان بیهوشی و وقوع لرز در گروه شاهد تفاوت آماری وجود داشت ( $P=0/03$ ). میزان وقوع لرز در بیماران با مدت زمان بیهوشی بیشتر از دو ساعت، بیشتر بود.

### بحث

کلونیدین آگونیست گیرنده‌های آلفا دو در سیستم اعصاب مرکزی و محیطی می‌باشد و مهمترین اثر مرکزی آن آرام‌بخشی است؛ همچنین دارای اثرات ضد اضطرابی و ضد دردی نیز می‌باشد. از این دارو در درمان سندرم محرومیت از مخدر نیز استفاده می‌گردد. کلونیدین از طریق کاهش فعالیت سمپاتیک و افزایش پاراسمپاتیک، سبب کاهش فشار خون و برادیکاردی می‌شود و بعد از تجویز خوراکی تقریباً بطور کامل و سریع جذب می‌گردد و حداکثر سطح پلاسمایی آن طی ۶۰ تا ۹۰ دقیقه ایجاد می‌شود. عوارض ناشی از کلونیدین معمولاً خفیف می‌باشد و خواب‌آلودگی، خشکی دهان و سرگیجه از شایعترین عوارض آن است. اثرات ناخواسته دیگری مانند یبوست، تهوع، ناراحتی معده به علت تداخل دارو با سیستم سمپاتیک گزارش شده است. هیپوتانسیون ارتوستاتیک و برادیکاردی ناشی از این دارو اهمیت بالینی چندانی ندارند (۱).

بعد از برقراری پایش قلبی-عروقی، محلول کریستالوئید به میزان ۲cc/kg انفوزیون شد؛ سپس فنتانیل به میزان ۱µg/kg، میدازولام به میزان ۱ میلی‌گرم و لیدوکائین به میزان ۱/۵mg/kg به عنوان پیش‌دارو تجویز شد. از سدونال به میزان ۴mg/kg، جهت القای بیهوشی و سوکسینیل‌کولین به میزان ۱/۵mg/kg، جهت تسهیل لوله‌گذاری داخل تراشه استفاده شد. نگهداری بیهوشی با استفاده از گازهای  $N_2O$  و  $O_2$  به نسبت ۵۰٪ و هالوتان ۰/۸٪ بود و با توجه به طول بیهوشی، آتراکوریوم و مخدر تکرار شد. در پایان عمل، اثر شل‌کننده داروهای تجویزی، با نئوستگمین و آتروپین مهار گردید. درجه حرارت اتاق عمل در تمام موارد بین ۲۲ تا ۲۴ درجه سانتیگراد ثابت نگه داشته شد. مایعات تجویز شده هم‌دمای با درجه حرارت اتاق عمل بود. وقوع لرز پس از عمل (فعالیت عضلانی غیر ارادی با فرکانس ۴ تا ۸ تکان در دقیقه، قابل مشاهده در بیش از یک گروه عضلانی) در بیماران با کمک همکاری که از نوع داروی تجویز شده، بی‌اطلاع بود، در اتاق ریکاوری تعیین و در پرسشنامه درج گردید.

از آمار توصیفی برای توصیف داده‌ها شامل فراوانی، درصد، میانگین و انحراف معیار و از آزمون کای‌دو به منظور مقایسه فراوانی متغیرهای اندازه‌گیری شده بین دو گروه درمانی و از آزمون تی برای مقایسه سن دو گروه استفاده شد. سطح معنی‌داری  $P<0/05$  در نظر گرفته شد. برای آنالیز داده‌ها از نرم‌افزار SPSS (نسخه ۱۳) استفاده گردید.

### یافته‌ها

تعداد ۵۰ بیمار در هر گروه مورد مطالعه قرار گرفتند. گروه مورد (کلونیدین) شامل ۳۰ مرد و ۲۰ زن و گروه شاهد (دارونما) شامل ۳۶ مرد و ۱۴ زن بود که از نظر آماری تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت ( $P=0/2$ ).

از نظر توزیع سنی بیماران به سه گروه ۱۸ تا ۴۰، ۴۰ تا ۶۰ و بالاتر از ۶۰ سال تقسیم شدند. میانگین سنی گروه مورد  $62/24 \pm 10/86$  و گروه شاهد  $56/82 \pm 16/83$  سال بود.

جدول ۱- مقایسه متغیرهای مورد بررسی در گروه تحت درمان با کلونیدین و گروه شاهد

متغیر	گروه		کلونیدین (۵۰ نفر)	دارونما (۵۰ نفر)	سطح معنی داری
	جنس	زن			
سن	۱۸-۴۰ سال	۳ (٪۶)	۱۴ (٪۲۸)	۹ (٪۱۸)	۰/۰۹
	۴۱-۶۰ سال	۱۴ (٪۲۸)	۱۷ (٪۳۴)	۲۴ (٪۴۸)	
مدت زمان بیهوشی (ساعت)	≤ ۲	۳۴ (٪۶۸)	۳۷ (٪۷۴)	۱۳ (٪۲۶)	۰/۵
	> ۲	۱۶ (٪۳۲)	۱۳ (٪۲۶)	۱۰ (٪۲۰)	
لرز	وقوع لرز	۱ (٪۲)	۱ (٪۲)	۱۰ (٪۲۰)	۰/۰۰۴
	عدم وقوع لرز	۴۹ (٪۹۸)	۴۰ (٪۸۰)	۳۰ (٪۶۰)	

جدول ۲- مقایسه متغیرهای مورد بررسی در افراد با لرز و بدون لرز در گروه شاهد

متغیر	وقوع لرز		سطح معنی داری
	مثبت	منفی	
جنس	زن	۴ (٪۲۸/۶)	۰/۲۳
	مرد	۶ (۱۳/۹)	
سن	۱۸-۴۰ سال	۴ (٪۴۴/۴)	۰/۱۲
	۴۱-۶۰ سال	۳ (٪۱۷/۶)	
	۶۰ سال به بالا	۳ (٪۱۲/۵)	
مدت زمان بیهوشی (ساعت)	≤ ۲	۴ (٪۱۱/۸)	۰/۰۳
	> ۲	۶ (٪۳۷/۵)	

بنابراین کلونیدین می‌تواند به طور چشمگیری، باعث کاهش لرز بعد از عمل گردد. نتایج مطالعه‌ای در ژاپن در سال ۲۰۰۵ که به مقایسه اثر درمانی کلونیدین و میدازولام در بیماران مسن تحت بیهوشی عمومی و اپیدورال پرداخته‌است، نشان می‌دهد که میزان بروز لرز در گروه تحت درمان با کلونیدین، به طور قابل توجهی کمتر از گروه تحت درمان با میدازولام می‌باشد (۱۱). در مطالعه Bilotta و همکاران بر روی ۱۰۱ بیمار تحت بیهوشی برای انجام مداخلات نورورادیولوژیکی، داروی نفوپام در مقایسه با کلونیدین، باعث کاهش بیشتر در لرز بعد از عمل شد؛ همچنین کلونیدین در مقایسه با دارونما نیز باعث کاهش بروز لرز گردید (۲). نتایج یک مطالعه مروری از نوع سیستماتیک و کمی که بر روی نتایج ۲۷ کارآزمایی کنترل‌شده انجام شد، بیانگر این است که کلونیدین

لرز پس از عمل، به حرکات غیر ارادی یک یا بیشتر از یک گروه عضلانی اطلاق می‌شود که در طی مرحله اولیه بهبود بیهوشی، متعاقب بیهوشی عمومی یا موضعی روی می‌دهد. علت لرز به رفلکس‌های نخاعی مهارنشده، درد، کاهش فعالیت سمپاتیک، آزاد شدن عوامل تبزاه، مهار آدرنال، آکالوز تنفسی و بیشتر اوقات به یک پاسخ تنظیمی ساده جهت افت دمای بدن نسبت داده می‌شود. دو نوع لرز شناخته شده است: نوع اول، فیزیولوژیک که طبیعی است و نوع دوم مانند کلونوس که غیر طبیعی است. لرز بعد از عمل از انواع فیزیولوژیک می‌باشد (۱).

نتیجه مطالعه حاضر نشان داد که لرز پس از عمل در گروه شاهد (۲۰٪) بیشتر از گروه مورد (۲٪) بود و از نظر آماری ارتباط معنی‌داری بین آنها وجود داشت ( $P=0/004$ );

با توجه به سادگی کاربرد و صرفه اقتصادی و اثرات مفید کلونیدین، پیشنهاد می‌شود به جز در مواردی که ممنوعیت خاصی در مورد استفاده از دارو وجود دارد، کلونیدین به عنوان داروی معمول در بیهوشی عمومی استفاده گردد.

### نتیجه گیری

پیشگیری از لرز بعد از عمل با روش ساده تداخل دارویی امکان پذیر و از نظر بالینی مؤثر است. یکی از این داروها کلونیدین می‌باشد که در مطالعه حاضر، اثربخشی آن در کاهش بروز لرز پس از عمل اثبات گردید. دانش بیشتر در رابطه با عوامل پیشگویی کننده بروز لرز پس از عمل، برخورد بالینی با بیماران در معرض خطر با بهبود خواهد بخشید.

با مقادیر مختلف در کاهش بروز لرز مؤثرتر از دارونما می‌باشد (۳). مطالعات مختلف دیگری نیز بیانگر اثر کلونیدین در کاهش بروز لرز و نیز شدت و طول مدت لرز پس از جراحی می‌باشند (۴-۸، ۱۲).

آگونیست‌های آلفا دو به دلیل دارا بودن اثرات ضد اضطراب، حفظ بیهوشی، کنترل درد و جلوگیری از لرز، مکمل خوبی برای داروهای بیهوشی و ضد درد می‌باشند (۹). فرایند کنترل لرز توسط بیشتر داروها ناشناخته است، ولی اغلب داروها به طور قابل ملاحظه‌ای انقباض عروق و آستانه لرز را کاهش می‌دهند و بر روی سیستم مرکزی دما بیش از قسمت‌های محیطی اثر می‌گذارند (۱). نتیجه مطالعه حاضر و مطالعات ذکر شده نشان داد که کلونیدین می‌تواند لرز بعد از عمل را به طور قابل توجهی در مقایسه با دارونما کاهش دهد.

### منابع:

- 1- Miller RD. Anesthesia. 6<sup>th</sup> ed. New York: Churchill Livingstone; 2005: 1582-1583.
- 2- Bilotta F, Ferri F, Giovanini F, Pinto G, Rosa G. Nefopam or clonidine in the pharmacologic prevention of shivering in patients undergoing conscious sedation for interventional neuroradiology. *Anaesthesia*. 2005; 60 (2): 124-128.
- 3- Kranke P, Eberhart LH, Rower N, Tramer M. Single-dose parenteral pharmacological interventions for the prevention of postoperative shivering: a quantitative systematic review of randomized controlled trials. *Anesth Analg*. 2004; 99 (3): 718-727.
- 4- Piper SN, Rohm KD, Suttner SW, Maleck WH, Kranke P, Boldt J. A comparison of nefopam and clonidine for the prevention of postanesthetic shivering: A comparative, double-blind and placebo-controlled dose-ranging study. *Anaesthesia*. 2004; 59 (6): 559-564.
- 5- Horn EP, Standl T, Sessler DI, von Knobelsdorff G, Büchs C, Schulte am Esch J. Physostigmine prevents postanesthetic shivering as does meperidine or clonidine. *Anesthesiology*. 1998; 88 (1): 108-113.
- 6- Buggy D, Higgins P, Moran C, Donovan F, Mccarrol M. Clonidine at induction reduces shivering after general anesthesia. *Can J Anaesth*. 1997; 44 (3): 263-267.
- 7- Grundmann U, Berg K, Stamminger U, Juckenhöfel S, Wilhelm W. Comparative study of pethidine and clonidine for prevention of postoperative shivering. A prospective, randomized, placebo-controlled double-blind study. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1997; 32 (1): 36-42.
- 8- Vanderstappen I, Vandermeersch E, Vanacker B, Mattheussen M, Herijgers P, Van Aken H. The effect of Prophylactic clonidine on postoperative shivering. A large prospective double-Blind study. *Anaesthesia*. 1996; 51 (4): 351-355.
- 9- Crassous PA, Denis C, Paris H, Senard JM. Interest of alpha2-adrenergic agonist and antagonists in clinical practice: background, facts and perspectives. *Curr Top Med Chem*. 2007; 7 (2): 187-194.
- 10- Horn EP, Werner C, Sessler DI, Steinfath M. Late intraoperative clonidine administration prevents postanesthetic shivering after total intravenous or volatile anesthesia. *Anesth Analg*. 1997; 84 (3): 613-617.
- 11- Zhao H, Ishiyama T, Oguchi T, Kumazawa T. Effects of clonidine and midazolam on postoperative shivering, nausea and vomiting. *Masui*. 2005; 54 (11): 1253-1257.
- 12- Piper SN, Maleck WH, Boldt J, Suttner SW, Schmidt C, Reich D. A comparison of urapidil, clonidine, Meperidine and placebo in preventing postanesthetic shivering. *Anesth Analg*. 2000; 90 (4): 954-957.

## A survey on the effect of clonidine in prevention of shivering following general anesthesia

Z. Moodi<sup>1</sup>, Sh. Borjian<sup>2</sup>

**Background and Aim:** Shivering is an unpleasant complication of General Anesthesia which is seen in 40% of cases. Shivering is a serious complication that increases oxygen consumption to several times and results in increased ventilation, cardiac output, myocardial ischemia, intraocular & intracerebral pressure and intensity of postoperative pain. Preventing this unwanted complication is necessary to reach perfect anesthesia and to decrease its hazards.

**Materials and Methods:** This study was performed as a double-blinded randomized clinical trial on 100 patients demanding eye surgery, aged over 18 years old, having ASA class I and II in Alzahra hospital of Zahedan. The patients were randomly divided into two groups using blocking method: Group A received Clonidine and Group B received placebo. Before anaesthesia, each of the cases and controls received 0.2 mg of clonidine and placebo with 30 ml of plain water, respectively. General anesthesia techniques were the same for both groups. In the recovery room, all the subjects were assessed for shivering and special questionnaires were filled out. The obtained data was analyzed through statistical analysis by SPSS version 13 software, using chi-square test, at the significant level of  $P < 0.05$ .

**Results:** It was found that only 2% of the cases but 20% of the controls developed shivering; the difference was statistically significant ( $P = 0.004$ ).

**Conclusion:** This study revealed that clonidine is effective in preventing post-anesthetic shivering and could be used as a routine preoperative medication.

**Key Words:** General Anesthesia; Clonidine; Postoperative shivering

*Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2009; 16 (2): 5-9*

*Received: 16.8.2008    Last Revised: 15.2.2009    Accepted: 10.3.2009*

<sup>1</sup>Corresponding Author; Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences. Zahedan, Iran    [dr\\_Zahra\\_moodi@yahoo.com](mailto:dr_Zahra_moodi@yahoo.com)

<sup>2</sup>Assistant Professor, Department of Anesthesiology, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences. Khatam ol Anbia Hospital, Zahedan, Iran