

بررسی مشخصات دموگرافیک، علایم بالینی و آزمایشگاهی بیماران کاوازاکی در یزد

دکتر مطهره گلستان^{۱*}، دکتر مصطفی بهجتی^۲، دکتر صدیقه اخوان کرباسی^۳، دکتر پگاه روزبه^۴

چکیده

مقدمه: بیماری کاوازاکی یک سندرم واسکولیتی حاد تب دار در کودکان است که می‌تواند سیستم‌های مختلف بدن را درگیر کند. هدف از این مطالعه بررسی مشخصات دموگرافیک، علایم بالینی و آزمایشگاهی بیماران کاوازاکی در یزد می‌باشد.
روش بررسی: در یک مطالعه توصیفی - تحلیلی پرونده ۴۸ بیمار که با تشخیص کاوازاکی از فروردین ۱۳۷۶ تا پایان اسفند ۱۳۸۶ در بیمارستان بستری شده بودند مورد بررسی قرار گرفت و مشخصات دموگرافیک، علایم بالینی، پاراکلینیکی، عوارض و درمان بیماران در پرسشنامه از قبل آماده شده ثبت گردید. داده‌ها با استفاده از نرم افزار SPSS Ver13 و آزمونهای آماری کای اسکوار و T test مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: از بیماران مورد بررسی، ۶۰/۴٪ مذکر و نسبت جنسی ۱/۵۲ بود و ۷۰٪ کمتر از ۵ سال بودند. مدت تب، قبل از درمان در محدوده ۲۰ - ۱ روز با میانگین ۹/۱±۵/۰۷ روز بود. تب ۵ روز و کمتر، در ۴۵/۸٪، ۶ تا ۱۰ روز در ۲۵٪ و ۱۱ تا ۱۵ روز در ۲۲/۹٪ و بیشتر از ۱۵ روز در ۶/۲٪ دیده شد. علایم شایع شامل: کونژونکتیویت غیر چرکی (۸۳/۳٪)، زبان توت فرنگی (۷۹٪) و لبهای خشک و ترک خورده (۷۷٪)، بثورات جلدی (۶۶/۶٪) و لنفادنوپاتی گردنی (۴۷/۹٪) بود. ۳۹/۵٪ بیماران گرفتاری قلبی داشتند. لکوسیتوز در ۶۴٪، آنمی در ۸۰٪ و ترومبوسیتوز در ۴۵٪ وجود داشت.

نتیجه‌گیری: بیماری کاوازاکی غالباً در کودکان کمتر از ۵ سال دیده می‌شود. شایع‌ترین علایم بالینی کونژونکتیویت غیر چرکی، زبان توت فرنگی و لبهای خشک و ترک خورده، بثورات جلدی و لنفادنوپاتی گردنی می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: آنوریسم کرونر، بیماری کاوازاکی، واسکولیت

مقدمه

ناشناخته مانده است اما علایم بالینی و شواهد اپیدمیولوژیک، وجود یک عامل عفونی را مطرح می‌سازد. اکثر موارد بیماری در کودکان سنین ۸-۱ سال رخ می‌دهد. این بیماری هم اکنون مهمترین عامل بیماری اکتسابی قلبی کودکان در بسیاری از کشورهای جهان است (۲،۳).

تشخیص بیماری کاوازاکی، کلینیکی و با توجه به علایم بالینی می‌باشد. وجود تب بیشتر از ۵ روز به همراه حداقل ۴ علامت از ۵ علامت زیر، می‌تواند مطرح کننده بیماری کاوازاکی باشد:

بیماری کاوازاکی یک واسکولیت حاد تب دار دوران کودکی است که اولین بار توسط دکتر تومیساکو کاوازاکی در سال ۱۹۶۷ در ژاپن شرح داده شد. بیماری در تمام دنیا دیده می‌شود ولی در نژاد آسیایی شایع تر می‌باشد (۱،۲). علت بیماری تا به حال

* نویسنده مسئول: استادیار گروه اطفال - متخصص کودکان
تلفن: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۰۰۰؛ نمابر: ۰۳۵۱-۸۲۲۴۱۰۰

Email: golestan@ssu.ac.ir

۲- دانشیار گروه اطفال - فوق تخصص قلب کودکان

۳- استادیار گروه اطفال - متخصص کودکان

۴- پزشک عمومی

۱-۴- دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۷/۰۵/۲۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۷/۱۱/۱۴

بالینی و آزمایشگاهی بیماران کاوازاکی در یزد صورت گرفت.

روش بررسی

در یک مطالعه توصیفی-تحلیلی با روش نمونه‌گیری سرشماری، پرونده کلیه بیمارانی که با تشخیص نهایی کاوازاکی از فروردین ۱۳۷۶ تا فروردین ۱۳۸۶ در بیمارستانهای شهر یزد بستری شده بودند بررسی شد. مشخصات دموگرافیک، علایم کلینیکی، آزمایشگاهی و عوارض قلبی بیماران در پرسشنامه تدوین شده، ثبت گردید (معیارهای ورود به مطالعه وجود سه تا چهار مورد از معیارهای تشخیصی کاوازاکی با تب بیش از ۷ روز و ESR بیش از ۳۰ و یا حداقل دو معیار با تب بیش از ۵ روز و ESR بیش از ۳۰ و گرفتاری قلبی بود) و داده‌ها توسط نرم‌افزار SPSS.13 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. برای مقایسه توزیع فراوانی متغیرهای کیفی از تست آماری Chi-Square و برای مقایسه میانگین‌ها از T test استفاده شد.

نتایج

از ۴۸ بیمار مورد بررسی، ۲۹ بیمار (۶۰٪) مذکر و ۱۹ بیمار (۴۰٪) مؤنث و نسبت جنسی ۱/۵۲ بود.

سن بیماران در محدوده ۲ ماه تا ۱۰ سال با میانگین سنی $32/7 \pm 49$ ماه و ۳۴ بیمار (۷۰٪) کمتر از ۵ سال بودند. مدت تب، قبل از درمان در محدوده ۲۰ - ۱ روز با میانگین ۹/۱ روز و انحراف معیار ۵/۰۷ روز بود.

تب ۵ روز و کمتر، در ۲۲ بیمار (۴۵/۸٪)، ۶ تا ۱۰ روز در ۱۲ بیمار (۲۵٪) و ۱۱ تا ۱۵ روز در ۱۱ بیمار (۲۲/۹٪) و بیشتر از ۱۵ روز در ۳ بیمار (۶/۲٪) دیده شد.

میزان تب بیماران در زمان پذیرش در محدوده ۴۰/۵-۳۷/۵ درجه سانتیگراد با میانگین ۳۹ درجه و انحراف معیار ۰/۸۴ بود.

علایم شایع شامل: کونژونکتیویت غیرچرکی در ۴۰ بیمار (۸۳/۳٪)، زبان توت فرنگی در ۳۸ بیمار (۷۹٪) و لبهای خشک و ترک خورده در ۳۷ بیمار (۷۷٪)، بشورات جلدی در ۲۸ بیمار (۶۶/۶٪) و لنفادنوباتی بیشتر از ۱/۵ سانتی‌متر در ۲۳ بیمار (۴۷/۹٪) بود. فراوانی علایم بالینی و آزمایشگاهی در جدول ۱ نشان داده شده است.

۱۹ بیمار (۳۹/۵٪) درگیری قلبی داشتند که ۱۲ بیمار (۶۳٪)

۱- کونژونکتیویت بولبار غیرچرکی دو طرفه ۲- التهاب و اریتم دهان و حلق به صورت زبان توت فرنگی، اریتم حلق، ادم و اریتم لبها، لبهای خشک و ترک خورده، ۳- تغییرات اندامها (ادم و اریتم و پوسته ریزی اندامها) ۴- لنفادنوباتی گردنی بیشتر از ۱/۵ سانتی‌متر ۵- راش (ماکولوپولار، کهپر، اریتم، مولتی فرم) (۱).

درگیری قلبی در ۴۰-۲۰٪ بیماران درمان نشده، رخ می‌دهد که مهمترین فرم آن آنوریسم عروق کرونر، می‌باشد (۵، ۴، ۱). در مواردی که معیارهای کامل تشخیصی وجود ندارد، کاوازاکی آتیپیک یا ناکامل مطرح می‌شود. در این صورت علایم تیپیک بیماری وجود ندارد ولی ممکن است عوارض قلبی رخ دهد، بهمین جهت توصیه می‌شود در هر کودک با تب بیش از ۵ روز حتی اگر تمام معیارهای تشخیصی کاوازاکی کلاسیک وجود نداشته باشد اکوکاردیوگرافی انجام شود (۸-۶). طبق نظر AHA (American Heart Association) بیماران با تب بیشتر از ۵ روز حتی با کمتر از چهار علامت بالینی از علایم کلاسیک بیماری با اکوکاردیوگرافی غیرطبیعی مبتلا کاوازاکی تلقی می‌شوند (۹).

هیچ تست قطعی آزمایشگاهی برای تشخیص کاوازاکی وجود ندارد، اما وجود لکوسیتوز (گلبول سفید بیشتر از ۱۰ هزار)، ترومبوسیتوز (پلاکت بیشتر از ۴۰۰ هزار)، آنمی (هموگلوبین کمتر از ۱۲ گرم درصد)، ESR بیش از ۳۰ میلی‌متر در ساعت اول و CRP مثبت، به همراه علایم بالینی به تشخیص کمک می‌کنند (۱۲-۱۰، ۱).

درگیری قلبی اغلب بعد از هفته دوم بروز می‌کند. در حال حاضر رایج‌ترین روش برای ماینورینگ بیمار و تشخیص درگیری قلبی، اکوکاردیوگرافی می‌باشد (۱۱، ۱۰، ۴، ۱).

تشخیص و درمان به موقع بیماری، در کاهش درگیری قلبی اهمیت دارد. درمان استاندارد بیماری، یک دوز واحد، دو گرم IVIG به ازای هر کیلوگرم وزن و آسپیرین با دوز ضد التهابی (۱۰۰-۸۰ mg/kg) برای ۲ هفته می‌باشد (۱) که می‌تواند درگیری کرونری را از ۲۵-۲۰٪ به ۴-۲٪ کاهش دهد (۴، ۱).

به علت عدم وجود مطالعه‌ای در مورد بیماری کاوازاکی در یزد این بررسی با هدف تعیین مشخصات دموگرافیک، علایم

جدول ۲: محدوده و میانگین برخی از یافته‌های آزمایشگاهی

متغیر	محدوده	انحراف معیار ± میانگین
گلبول سفید	۴۰۰۰-۳۴۶۰۰	۱۳۲۷۰/۸±۰۹/۵۸۲۱
هموگلوبین	۷-۱۴	۱۰/۹±۱/۵۵
پلاکت	۳۰۰۰۰-۸۹۷۰۰۰	۳۹۷۱۰۴±۱۹۴۴۳۳
ESR	۹-۱۲۲	۷۷/۰۶±۳۰/۳

بحث

بیماری کاوازاکی یک واسکولیت حاد است که عمدتاً در شیرخواران و کودکان کم سن و سال دیده می‌شود. این بیماری می‌تواند سیستم‌های مختلف بدن را درگیر کند. مهمترین ارگان، سیستم قلبی-عروقی است.

در این مطالعه مشابه بسیاری از مطالعات دیگر (۱۶-۱۳، ۹)، بیماری در جنس مذکر بیشتر بود.

در بررسی ما، بیماری در زمستان و بهار شایع‌تر بوده است که مشابه مطالعه انجام شده در تهران (۱۳) و شیراز (۱۷) می‌باشد و نقش عامل عفونی را در ایجاد این بیماری تقویت می‌کند (۱، ۵).

در مطالعه حاضر، تمام بیماران در زمان مراجعه تب داشتند و میانگین مدت تب قبل از مراجعه، ۹/۹۴ روز بود، در حالیکه در شیراز (۱۷) ۱۴/۲ روز، استرالیا (۹) ۶/۱ روز بوده است.

در پژوهش کنونی، میانگین شدت تب بیماران در هنگام پذیرش ۳۹° سانتیگراد بود که مشابه مطالعه سلطانزاده و همکاران در تهران (۱۳) و Sadeghi و همکاران در شیراز (۱۷) می‌باشد.

در این مطالعه شایع‌ترین علایم بالینی کونژونکتیویت غیرچرکی، زبان توت‌فرنگی، لبه‌های خشک و ترک خورده و لنفادنوپاتی بود که مشابه مطالعات انجام شده در استرالیا (۹)، تهران (۱۳) و شیراز (۱۷) می‌باشد.

در این بررسی فراوانی کونژونکتیویت غیرچرکی ۸۳/۳٪ اما در تهران (۱۳) ۹۰/۹٪، استرالیا (۹) ۹۳/۳٪ و در هند (۱۸) ۱۰۰٪ بوده است که نشان‌دهنده شیوع بالای این علامت بالینی می‌باشد. تغییرات دهان و حلق در ۷۹٪ بیماران دیده شد که در هند (۱۸) ۸۴٪، استرالیا (۹) ۹۱/۱٪، شیراز (۱۷) ۹۸٪ و تهران (۱۳) ۹۵/۴٪ بود. در مطالعه ما، لنفادنوپاتی گردنی در ۴۷/۹٪ بیماران وجود داشت اما در استرالیا (۹) ۷۷/۸٪، تهران (۱۳) ۹۰/۹٪ و در شیراز (۱۷) ۸۲٪ و در بررسی رهبری منش (۱۹) ۷۲٪ گزارش شده است.

مذکر و ۷ بیمار (۳۷٪) مؤنث بودند (P=۰/۷۵).

تمام بیماران با درگیری قلبی، تب بیشتر از ۵ روز داشتند، اما از ۲۹ بیمار بدون درگیری قلبی، ۲۶ بیمار (۸۹/۷٪) تب بیشتر از ۵ روز داشتند (P=۰/۱۴). همه بیماران با درگیری قلبی، آنوریسم کرونر داشتند. محدوده و میانگین پارامترهای آزمایشگاهی در جدول ۲ نشان داده شده است.

ESR بیشتر از ۳۰ mm/hr در ۴۵ بیمار و ESR بیش از ۶۰ در ۳۳ نفر وجود داشت. میانگین ESR در گروه با گرفتاری قلبی ۸۸±۲۴ mm/hr و در گروه بدون گرفتاری قلبی ۷۰±۳۱ mm/hr بود (P=۰/۰۴) که میانگین در بیماران با گرفتاری قلبی بالاتر بود.

در این مطالعه همه بیماران تحت درمان استاندارد یک دوز واحد، دو گرم IVIG به ازای هر کیلوگرم وزن و آسپیرین با دوز ضدالتهابی (۸۰-۱۰۰ mg/kg) برای ۲ هفته، قرار گرفتند. تب همه بیماران (فرم تپیک یا آتپیک) بعد از درمان با IVIG و آسپیرین قطع شد و هیچکدام از بیماران نیاز به تکرار IVIG یا درمان دیگری نداشتند.

جدول ۱: فراوانی علایم بالینی و آزمایشگاهی بیماران کاوازاکی

علامت کلینیکی	تعداد بیماران	درصد
تب	۴۸	۱۰۰
کنژونکتیویت دو طرفه	۴۰	۸۳/۳
لب‌های ترک خورده	۳۷	۷۷
قرمزی مخاط حلق	۳۱	۶۴/۵۶
راش جلدی	۳۲	۶۶/۶
لنفادنوپاتی گردنی	۲۳	۴۷/۹
اریتم کف دست و پا	۱۱	۲۲/۹
ادم دست و پا	۹	۱۸/۷
پوسته ریزی انگشتان	۱۱	۲۲/۹
پوسته ریزی ژنیتال	۱۰	۲۰
آرتريت	۸	۱۶
لکوسیتوز (گلبول سفید < ۱۰ هزار)	۳۱	۶۴
هموگلوبین کمتر از ۱۲ گرم در ۱۰۰	۳۸	۷۹
ترمبوسیتوز (پلاکت < ۴۰۰۰۰)	۲۲	۴۵
ESR > 30 mm/hr	۴۵	۹۳/۷
ESR > 60 mm/hr	۳۸	۸۰
مثبت CRP	۳۸	۷۹

مانند مطالعه شیراز (۱۷) می‌باشد.

فراوانی ترومبوسیتوز در بیماران ما ۴۵٪، تهران (۱۳) ۸۶/۳٪ و در شیراز (۱۷) ۸۰٪ بود. وجود ESR بالا از علائم آزمایشگاهی مهم برای تشخیص بیماری کاوازاکی است. در تحقیق حاضر، ۹۳/۷٪ بیماران ESR بیشتر از ۳۰ و ۸۰٪ دارای ESR بالاتر از ۶۰ mm/hr بودند ولی در شیراز (۱۷) ۹۰٪ بیماران ESR بیشتر از ۳۰ mm/hr و در تهران (۱۳) ۹۵/۴٪ بیماران ESR بیشتر از ۶۰ mm/hr داشته‌اند.

CRP مثبت در این بررسی در ۷۹٪ بیماران دیده شد که در مطالعه Sadeghi و همکاران (۱۷) ۹۰/۹٪ بود.

درمان انجام شده در این مطالعه شامل 2 gr/kg IVIG ، آسپیرین ($80-100 \text{ mg/kg}$) برای ۲ هفته و سپس آسپیرین ($3-5 \text{ mg/kg}$) تا طبیعی شدن ESR بود که مشابه مطالعات دیگر می‌باشد (۹، ۱۴، ۱۶، ۱۸).

نتیجه‌گیری

بیماری کاوازاکی غالباً در کودکان کمتر از ۵ سال دیده می‌شود، شایع‌ترین علائم بالینی کونژونکتیویت غیرچرکی، زبان توت‌فرنگی و لبهای خشک و ترک خورده، بشورات جلدی و لنفادنوپاتی گردنی می‌باشد.

در مطالعه حاضر ۳۹/۵٪ گرفتاری قلبی داشتند در حالی که در لهستان (۱۴) این مقدار ۵۶٪، آمریکا (۲۰) ۴۴٪، استرالیا (۹) ۲۷/۳٪ و شیراز (۱۷) ۲۰٪ و اسپانیا (۲۱) ۱۸٪ بود. دلیل این اختلاف شاید در تعداد بیماران بررسی شده، اختلاف جغرافیایی، روش زندگی، طول مدت پیگیری باشد.

در مطالعه حاضر همه بیماران با اکوی غیرطبیعی، تب بیشتر از ۵ روز داشتند و میانگین مدت تب در بیماران با درگیری قلبی بیشتر بود. در مطالعه دکتر Sadeghi و همکاران (۱۷) نیز میانگین مدت تب قبل از بستری در بیماران با درگیری قلبی بیشتر (۱۷/۸ روز) از بیماران بدون درگیری قلبی (۱۳/۳ روز) بوده است. این مسئله نشان می‌دهد که هر چه مدت تب طولانی‌تر باشد احتمال درگیری قلبی بیشتر است.

در طی این بررسی، ۸۳/۳٪ بیماران فرم تیپیک بیماری (کامل) را داشتند. در مطالعه Singh و همکاران در استرالیا (۹) ۶۲/۲٪، در مطالعه سیادتی و همکاران در تهران (۲۲) ۴۱٪ و در بررسی Chakrabartty و همکاران در هند (۱۸) ۳۶٪ بیماران فرم تیپیک بیماری را داشتند.

در مطالعه حاضر، لکوسیتوز در ۶۴٪ بیماران وجود داشت. در حالی که در مطالعه استرالیا (۹) ۵۸٪، شیراز (۱۷) ۸۸٪ و در تهران (۱۳) ۱۰۰٪ بوده است. در یزد ۸۰٪ بیماران آنمی داشتند که

References

- Rowley AH, Shulman ST. Kawasaki disease. Ed: Behrman RE, Kleigman RM, Jenson HB. *Nelson textbook of pediatrics*. 18th ed. Pub: Philadelphia, saunders 2007:1036-41.
- Kawasaki T. *Acute febrile mucocutaneous syndrome with lymphoid involvement with specific desquamation of the fingers and toes in children (Japanese)*. Pediatrics J 1967;16: 178-222.
- Rowley AH, Shulman ST. *Kawasaki syndrome*. Lancet 2004;364:533-44.
- Shulman ST, Kawasaki disease. Ed: Feigin RD, Cherry JD, Demmler GJ et al. *Text book of pediatric infectious disease*. 5th ed. Philadelphia :Sunders 2004: 1055-68.
- Mishra D, Uttam R, Khilnani P. *Kawasaki disease: analysis of clinical presentation*. Indian J.

- Pediatr 2001;68(3):291-6.
- 6- Han RK, Sinclair B, Newman A, Silverman ED, Taylor GW, Walsh P, et al. *Recognition and management of Kawasaki disease*. CMAJ 2000; 162(6): 807-12.
- 7- Helle R, Alsakar T, Norgard G. *Risk factors in Kawasaki's syndrome*. Tidsskr Nor Laegeforen 2004; 124(13-14): 1764-6.
- 8- Jeong EJ, Park HJ. *Clinical Analysis of Atypical Kawasaki Disease: Comparison of Kawasaki Disease Between Typical and Atypical Types*. J Korean Pediatr Soc 2001; 44(12): 1448-53.
- 9- Singh GD, Wong M, Issacs D. *Diagnosis, treatment and outcome of Kawasaki disease in an Australian tertiary setting: A review of three years experience*. J Pediatr Child Health. Cardiol 1997;6: 181-5.
- 10- Royle J, Burgner D, Curtis N. *The diagnosis and management of Kawasaki Disease*. Pediatr Child Health J 2005; 41:87-93.
- 11- Saulsburg FT. Kawasaki syndrome. Ed: Mandell GL, Bennet JE, Dolin R. *Principles and Practice of Infectious Disease*. 6th ed. Philadelphia: Elsevier 2005: 3316-9.
- 12- Fukiko I, Nunzias F, Mary A. *Coronary artery involvement in Kawasaki syndrome In manhatan, New York: Risk factors and role of Aspirin*. Pediatr J 1987;80:828-35.
- ۱۳- سلطان زاده محمد حسین. *بیماری کوازاکی و گزارش ۲۲ موردی*. همایش سالانه انجمن فوق تخصصی عفونی اطفال، ۳ و ۴ آذر ۱۳۸۴، دانشکده پزشکی شهید بهشتی ایران.
- 14- Kowalczyk M, Kawalec W, Daszkowska-York J, Turska-Kmieć A, Brzezińska-Rajsyz G, Sobielarska D, et al. *Kawasaki disease in children* 9 years experience. Med Wieku Rozwoj J(Poland) 2005; 9(2):179-3.
- 15- Asadi-Pooya AA, Borzooe M, Amoozegar H. *The experience with 113 patients with Kawasaki disease in Fars province, Iran*. Turk J Pediatr 2006;48(2):109-14.
- 16- Chuang CH, Hsiao MH, Chiu CH, Huang YC, Lin TY. *Kawasaki disease in infant three months of age or younger*. Microbial Immunol Infect J(Taiwan) 2006;39(5):387-91.
- 17- Sadeghi E, Amin R, Ajamee GH. *Kawasaki syndrome: the Iranian experience*. Eastern Mediterranean Health Journal 2001;7:16-25.
- 18- Chakrabartty S, Pramanik S, Thapa R. *Difficulties in the diagnosis of Kawasaki disease*. Indian Pediatric J 2006;43:728-31.
- ۱۹- رهبری منش علی اکبر، سلامتی پیمان، غفوریان سروش، ذکاوت محمد. *ارتباط بین میزان CRP, ESR و پلاکت با درگیری قلبی در بیماری کوازاکی*. مجله بیماریهای کودکان ایران، دوره ۱۵، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۴- صفحه ۱۴۳-۱۳۹.
- 20- Baer AZ, Rubin LG, Shapiro CA, Sood SK, Rajan S, Shapir Y, et al. *Prevalence of coronanry artery lesions on the initial echocardiogram in Kawasaki syndrome*. Arch Pediatr Addolesc Med 2006; 160(7) : 686-90.
- 21- Schroh AM, Dominguez P, Laghezza LB, Melonari PA, Olguin M, Miatello R. *kawasaki disease: heart disease during childhood Revista Espanola de cardiologia*. volume 59, issue 4, 2006: 387-90.
- ۲۲- سیادت سید احمد، صابونی فرح. *بیماری کوازاکی و عفونت‌های همراه*. مجموعه مقالات همایش سالانه انجمن پزشکان کودکان ایران و بیست و هفتمین بزرگداشت استاد دکتر محمد قریب اردیبهشت ماه ۱۳۸۵، صفحه ۱۹۳-۱۸۸.