

## بررسی تأثیر دوز کم کتامین بر کاهش گلودرد بعد از عمل تانسیلکتومی در اطفال

شیده مرزبان (M.D.)<sup>+</sup>    سودابه حدادی (M.D.)<sup>\*</sup>    هما موحدی (M.D.)<sup>\*</sup>  
آرمان پرویزی (M.D.)<sup>\*\*</sup>    محمد حقیقی (M.D.)<sup>\*</sup>

### چکیده

**سابقه و هدف:** نظر به تأثیر موثر و مثبت کتامین بر درد در مطالعات قبلی و با توجه به اینکه گلودرد و درد بعد از بلع در عمل جراحی تانسلیکتومی شایع است، در این مطالعه اثر دوز کم کتامین بر گلو درد بعد از جراحی تانسلیکتومی اطفال بررسی می‌شود.

**مواد و روش‌ها:** در این مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دو سویه کور، ۵۰ کودک ۱۴-۴ ساله به دو گروه ۲۵ نفری کتامین و شاهد تقسیم شدند. کلاس ASA بیماران، I یا II بود. ۵ دقیقه قبل از القاء بیهوشی، به صورت تصادفی ۰/۱ میلی‌گرم/کیلوگرم کتامین وریدی یا هم حجم آن دارونما (نرمال سالین) به صورت وریدی به بیماران تزریق شد. در تمام بیماران، روش القاء و اداره بیهوشی یکسان بود.

**یافته‌ها:** نتایج نشان داد گروهی که کتامین دریافت کرده بودند به صورت معنی‌داری درد کمتری داشته و هم‌چنین میزان دریافت مسکن (پتیدین) توسط گروه کتامین در ۶ ساعت اول بعد از عمل کم‌تر بود. درجه درد در گروه کتامین، به طور متوسط ۱/۳۲۰۰ و در گروه شاهد ۲/۴۰۰۰ بود. تفاوتی در شیوع تهوع و استفراغ بین دو گروه وجود نداشت.

**استنتاج:** تجویز دوز کم کتامین به عنوان پیش‌دارو، گلودرد بعد از تانسلیکتومی در اطفال را کاهش می‌دهد.

**واژه‌های کلیدی:** تانسلیکتومی، کتامین، گلودرد

### مقدمه

افزایش بروز تهوع و استفراغ بعد از عمل سعی می‌شود در صورت وجود درد تجویز شود. شایع‌ترین مخدر کاربردی پتیدین است که با میزان ۰/۵ میلی‌گرم/کیلوگرم به صورت داخل وریدی تجویز می‌شود. به کار بردن روش‌های جدید مانند الکتروکوتری، میزان خونریزی بعد از عمل را کاهش داده اما این روش

یکی از عوارض مهم بعد از جراحی تانسلیکتومی در بچه‌ها، گلودرد است که به خصوص بعد از بلع بروز می‌کند. این مشکل باعث می‌شود تغذیه دهانی به طور کامل صورت نگرفته و احتمال بروز استفراغ و کمبود آب بدن و تب افزایش یابد. روش معمول تسکین درد بعد از جراحی لوزه تجویز مخدرها است که به علت

\* متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، عضو هیئت علمی (استادیار) دانشگاه علوم پزشکی گیلان

<sup>+</sup> مولف مسئول: رشت - خیابان هفده شهریور، مرکز آموزشی درمانی امیرالمومنین (ع)

\*\* متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشگاه علوم پزشکی ایران

تاریخ دریافت: ۸۴/۱۲/۳    تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۸۵/۲/۶    تاریخ تصویب: ۸۵/۷/۱۸

را دربالغین کاهش می‌دهد (۱۹،۱۵) و کتامین یک جایگزین مناسب مرفین در بچه‌هایی است که تحت عمل جراحی تانسلیکتومی قرار می‌گیرند (۲۰،۱۶).

بلوک گیرنده‌های NMDA توسط کتامین هیپرالژزی ناشی از تجویز مخدرها را مهار و مدت زمان اثر مخدر را طولانی می‌کند (۲۴،۲۰).

هدف از این مطالعه بررسی اثرات تجویز دوز کم کتامین قبل از عمل در بروز درد بعد از عمل به دنبال جراحی تانسلیکتومی تحت بیهوشی عمومی است.

## مواد و روش‌ها

این مطالعه از نوع کارآزمایی بالینی دوسویه کور است. از میان بیمارانی که برای عمل تانسلیکتومی با یا بدون جراحی آدنوئید به مرکز آموزشی درمانی امیرالمومنین (ع) مراجعه کرده بودند، ۵۰ کودک در گروه سنی ۱۴-۴ سال و در کلاس فیزیکی ASA، I یا II، انتخاب شدند. ASA طبقه بندی بیمارانی از نظر سلامت فیزیکی توسط انجمن متخصصین بیهوشی آمریکا است که پنج گروه می‌باشد (۲۳). کودکانی که ۱۰ روز قبل از عمل، آنتی‌بیوتیک دریافت کرده بودند، از نمونه‌گیری حذف شدند. بعد از توضیح برای والدین و اخذ رضایت کتبی، کودکان به صورت تصادفی به دو گروه کتامین (k) و دارونما (نرمال‌سالین) (p) تقسیم شدند. ۲۵ کارت K و ۲۵ کارت P به صورت تصادفی بین ۵۰ کودک تقسیم شد. همه کودکان شب قبل از عمل ویزیت و مورد معاینه قرار گرفتند. بیمارانی، ۸ ساعت قبل از عمل مجاز به خوردن غذاهای جامد و ۶ ساعت قبل از عمل مجاز به نوشیدن مایعات بودند.

صبح روز عمل، بعد از تجویز سرم  $\frac{1}{3} - \frac{2}{3}$ ، مانیتورینگ الکتروکاردیوگرام ECG-پالس اکسی‌متری؛ فشار سنج غیر تهاجمی و گوشی پره کوردیال برقرار شد.

درد و ناراحتی هنگام بلع را افزایش داده، احتمال بروز التهاب-ادم-اسپاسم عضلات حنجره را نیز بیش‌تر می‌کند (۲،۱).

مطالعات اخیر نشان داده است که تحریک گیرنده‌های N متیل D اسپاراتات نقش مهمی در پاسخ عضلات حنجره به تحریک اعصاب حنجره دارد. گیرنده‌های NMDA در بافت‌های محیطی و مسیرهای درد احشایی قرار داشته و نقش بسیار مهمی در دریافت حس درد دارند. فعال شدن این رستورها باعث می‌شود نورون‌های طناب نخاعی نسبت به تحریکات حساس‌تر شده و حساسیت نورون‌ها به آگونیست‌های مخدردی کاهش یابد. نتیجه نهایی به این صورت است که به تحریک محیطی کمتری در پاسخ به درد در سیستم عصبی مرکزی احتیاج می‌باشد. گیرنده NMDA در بیماران موجب بروز Allodynia (تحریک غیر دردناک در بیمار ایجاد پاسخ دردناک می‌کند) می‌گردد و همین‌طور در پاسخ به محرک‌های ضعیف درد، پاسخ‌های تشدید شده دردناک بروز می‌کند (۲۲).

کتامین بلوک کننده کانال N متیل D اسپاراتات است (۳) و با مکانیسم جلوگیری از تشدید حساسیت به درد (هیپرالژزی)، درد بعد از عمل تانسلیکتومی را کاهش می‌دهد (۵،۴). کتامین درد ناشی از بلع را که به وسیله نورالژی عصب گلوکسوفارنژیال ایجاد می‌شود، کاهش می‌دهد.

میزان دز بی‌دردی کتامین ۱ میلی‌گرم/کیلوگرم می‌باشد. در مطالعات قبلی برای مهار گیرنده NMDA از دوزهای کم کتامین استفاده شد، تا از عوارض ناخواسته کتامین در انتهای عمل و طولانی شدن بهبودی بیمار اجتناب شود (۱۸،۱۲،۷،۵). کتامین به تنهایی داروی antinociceptive نمی‌باشد و بنابراین استفاده از دوزهای بالاتر هیچ کمکی به بیمار نمی‌کند.

Kawamate نشان داد که تجویز یک آنتاگونیست گیرنده NMDA قبل از عمل، درد بعد از عمل تانسلیکتومی

کافی و رفلکس‌های راه هوایی بیمار، لوله تراشه خارج شد و در وضعیت خوابیده به پهلو و سر به پایین، به اتاق بهبودی منتقل شد. در اتاق بهبودی کودکان با ماسک صورت میزان ۶ لیتر/ دقیقه اکسیژن دریافت کرده و تحت کنترل با پالس اکسی متری و الکتروکاردیوگرافی قرار داشتند.

در اتاق بهبودی، زمان بیدار شدن بیمار (هنگامی که با صدا کردن چشمانش را باز کند) و نیز نیاز بیمار به تزریق مسکن (پتیدین) ثبت شد. که با دوز ۰/۵ میلی گرم/ کیلوگرم وریدی یا ۱ میلی گرم/ کیلوگرم عضلانی این تزریق انجام شد. شاخص‌های ترخیص از اتاق بهبودی به بخش؛ طبیعی بودن علائم حیاتی، کنترل مناسب درد و عدم وجود تهوع و استفراغ بود. بیماران حداقل یک ساعت در اتاق بهبودی نگهداری شدند.

در اتاق بهبودی زمان بیدار شدن بیمار و زمان تجویز اولین داروی ضد درد ثبت شد. از امتیازبندی درد با ارزیابی چهره<sup>۱</sup> برای بررسی درد بعد از عمل در کودکان استفاده شد (۶)، (شکل شماره ۱). که شامل ۶ امتیاز (از صفر تا پنج) است که از بی‌دردی کامل تا درد شدید بر اساس چهره بیمار متغیر است. امتیاز ۳ و بالاتر درد در نظر گرفته شد. بیماران در اتاق بهبودی و ۶ ساعت بعد از عمل توسط پرستار بخش از نظر درد بررسی شدند. هم‌چنین جهت تعیین میزان درد و امتیازبندی از والدین نیز کمک گرفته شد که به اخلاق و رفتار کودک خود آشنایی داشتند.

سرنگ‌ها شامل کتامین با غلظت ۱ میلی گرم/ میلی‌لیتر و دارونما (نرمال‌سالین ۰/۹ درصد) بود. محلول هر دو سرنگ شفاف و کاملاً بیرنگ بود و متخصص بیهوشی از نوع و محتوای داروی هر سرنگ اطلاع نداشت.

۵ دقیقه قبل از القاء بیهوشی، کتامین با دوز ۰/۱ میلی گرم/ کیلوگرم و یا هم‌حجم آن نرمال‌سالین توسط متخصص بیهوشی برای بیماران در دو گروه تجویز گردید. علت استفاده از دوز ۰/۱ میلی گرم/ کیلوگرم کافی بودن آن برای مهار گیرنده NMDA و ایجاد بی‌دردی بعد از عمل بود و به همین دلیل به آن دوز کم کتامین اطلاق گردید. سپس القاء بیهوشی در همه کودکان توسط فنتانیل ۲ میکروگرم/ کیلوگرم- لیدوکائین ۱ درصد به میزان ۱ میلی گرم/ کیلوگرم- تیوپنتال سدیم ۵ میلی گرم/ کیلوگرم- آتراکوریوم ۰/۵ میلی گرم/ کیلوگرم صورت گرفت و لوله‌گذاری تراشه انجام شد. ادامه و نگهداری بیهوشی توسط O<sub>2</sub> و N<sub>2</sub>O به نسبت ۵۰ درصد و هالوتان ۰/۶-۰/۵ درصد اداره می‌شد. سیستم بیهوشی به کار گرفته براساس وزن بیماران Mapelson-B و یا Circuate system بود. همه بیماران در طول عمل کریستالوئید به میزان ۵ میلی گرم/ کیلوگرم دریافت نمودند.

درخاتمه عمل، بعد از بازگشت تاثیر شل‌کننده‌های عضلانی، دهان و ته حلق بیمار با نرمال‌سالین شستشو داده شد و بعد از حضور تنفس خودبخودی با حجم

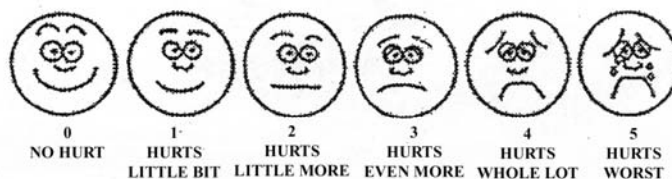


Fig 1. Wong- Baker FACES Pain Rating Scale

#### 1. Wong- Baker Faces Pain Rating Scale

هم چنین آزمون تی نشان داد که اختلاف معنی داری در مورد میزان بروز درد، بین دو گروه کتامین و شاهد وجود داشت ( $P=0/005$ ).

جدول شماره ۲: توزیع فراوانی نمونه های مورد پژوهش بر حسب تهوع و استفراغ در دو گروه استفاده کننده دوز کم کتامین و پلاسبو بعد از عمل تانسلیکتومی اطفال

گروه	تهوع		جمع
	دارند تعداد(درصد)	ندارند تعداد(درصد)	
دوز کم کتامین	۲ (۸)	۲۳ (۹۲)	۲۵ (۱۰۰)
شاهد	۱ (۴)	۲۴ (۹۶)	۲۵ (۱۰۰)
جمع	۳ (۶)	۴۷ (۹۴)	۵۰ (۱۰۰)

## بحث

تجویز داخل وریدی دوز کم کتامین قبل از عمل تانسلیکتومی، بی‌دردی بعد از عمل را بهبود می‌بخشد و نیاز به تجویز داروی ضد درد را کاهش می‌دهد. نتایج دیگر تحقیقات نیز نشان داد که دوز کم کتامین در اعمال جراحی سرپایی، میزان درد بعد از عمل و نیاز به تجویز داروهای ضد درد را ۳۵-۴۰ درصد کاهش می‌دهد (۸،۷). در این مطالعات، مزایای تجویز کتامین تا چند روز بعد از عمل نیز ادامه داشت. باقی ماندن طولانی آثار بی‌دردی دوز کم کتامین ناشی از خاصیت آن در کاهش هیپرالژزی ثانویه و یا جلوگیری از گسترش حساسیت مرکزی به درد محیطی است.

گیرنده‌های NMDA نقش مهمی در ایجاد این درد محیطی دارند. چنان چه در برخی از مطالعات بالینی به خصوص در اعمال جراحی احشایی، هیچ گونه تسکین درد به دنبال تجویز کتامین مشاهده نشده است (۱۰،۹).

این یافته‌ها با مطالعات حیوانی که نشان می‌دهد گیرنده‌های NMDA نقش کوچکی در هیپرالژزی بعد از درد انسزیونال دارند، هم‌خوانی ندارد (۱۱). افزودن یک دوز کم کتامین به دیگر داروهای بی‌دردی بعد از عمل جراحی آرتروسکوپی زانو، سبب

زمان و میزان داروی ضد درد تجویز شده در بخش نیز ثبت گردید. شیوع تهوع در کودکان به علت مشکل بودن تعریف و ثبت، بررسی نشد. استفراغ کودکان نیز بعد از عمل (استفراغ‌های مکرر در فواصل زمانی ۱-۲ دقیقه) ثبت شد. در صورت استفراغ بیش‌تر از ۲ بار، متوکلوپرامید با دوز ۰/۱۵ میلی‌گرم/کیلوگرم وریدی تجویز شد.

جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون تی و کای دو استفاده شد.

## یافته‌ها

محدوده زمانی عمل جراحی بین ۹۰-۶۰ دقیقه بود. گروه کتامین امتیاز درد کم‌تری نسبت به گروه کنترل داشتند؛  $1/02 \pm 1/3200$  در مقایسه با  $1/25 \pm 2/4000$  و زمان تجویز اولین دوز داروی ضد درد بعد از عمل در گروه کتامین نسبت به گروه کنترل طولانی‌تر بود ( $P<0/005$ ) و به‌طور قابل ملاحظه‌ای گروه شاهد به پتدین بیش‌تری نیاز داشتند. دوز کلی تجویز ضد درد در گروه کتامین کم‌تر از گروه کنترل بود ( $P<0/005$ )، جدول شماره ۱.

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی نمونه های مورد پژوهش بر حسب بروز درد در دو گروه استفاده کننده دوز کم کتامین و پلاسبو بعد از عمل تانسلیکتومی اطفال

گروه	درد		جمع
	دارند تعداد(درصد)	ندارند تعداد(درصد)	
دوز کم کتامین	۴ (۱۶)	۲۱ (۸۴)	۲۵ (۱۰۰)
شاهد	۶ (۲۴)	۱۹ (۷۶)	۲۵ (۱۰۰)
جمع	۱۰ (۲۰)	۴۰ (۸۰)	۵۰ (۱۰۰)

اختلاف معنی‌داری بین میزان بروز استفراغ بعد از عمل در دو گروه وجود نداشت، در گروه کتامین این میزان ۴ درصد و در گروه شاهد ۲ درصد بود، جدول شماره ۲.

باشد. کتامین به تنهایی اثرات مستقیم antinociceptive ندارد (۲۱،۱۷).

به کار بردن ترکیب یک مخدر و یک داروی NSAIDs برای تسکین درد بعد از عمل موجب فعال شدن هیپرالژزیک مسیر درد از طریق گیرنده‌های NMDA می‌شود (۲۳،۲۲،۱۹،۱۸).

مطالعات اخیر پیشنهاد می‌کنند که تجویز حاد مخدرهای بی‌دردی ممکن است موجب بروز هیپرالژزی تأخیری شود که نتیجه این پاسخ هیپرالژزیک، بیش فعالیت گیرنده‌های NMDA است که به وسیله تحریک گیرنده‌های مخدر تحریک شده است و ممکن است موجب بروز درد حاد و شدید شود. بلوک گیرنده‌های NMDA توسط کتامین این هیپرالژزی را مهار و مدت زمان antinociceptive مخدر را طولانی و تشدید می‌کند (۲۴،۲۰) و خروج از بیهوشی به دنبال دوز کم کتامین طولانی نمی‌شود.

نتیجه آن که؛ تجویز دوز کم کتامین وریدی قبل از عمل در کودکان تحت عمل تانسلیکتومی با بیهوشی عمومی، درد بعد از عمل را کاهش می‌دهد.

نتایج مطالعه نشان داد که کتامین، بی‌دردی بعد از عمل را در دردهای حرکتی افزایش می‌دهد. پیشنهاد می‌گردد زمان شروع تغذیه دهانی و کیفیت غذا خوردن کودک نیز در تحقیقات بعدی بررسی گردد.

بی‌دردی بهتر و عملکرد مناسب‌تر زانو بعد از عمل می‌شود (۱۲).

مطالعات حیوانی هم‌چنین نشان داده که گیرنده‌های NMDA در بیماری‌زایی آرتریت حاد ناشی از التهاب نقش مهمی دارند (۱۳).

هم‌چنین مطالعات حیوانی اخیر نشان داد که گیرنده‌های NMDA نقش مهمی در تنظیم پاسخ‌های عضلات حنجره به تحریک الکتریکی اعصاب حنجره دارند (۱۸،۱۴).

استفاده از روش‌های الکتروکوتری، موجب التهاب شدید بعد از عمل، تحریک عصبی و اسپاسم عضلات حنجره که در معرض کوتر هستند، می‌شود.

Kawamate نشان داد که تجویز یک آنتاگونیست گیرنده NMDA قبل از عمل، درد به دنبال بلع بعد از عمل تانسلیکتومی را در بالغین کاهش می‌دهد (۱۹،۱۵).

ثابت شده که کتامین یک جایگزین مناسب مورفین در بچه‌هایی است که تحت جراحی تانسلیکتومی قرار می‌گیرند (۲۰،۱۶). این یافته‌ها نشان می‌دهد که گیرنده‌های NMDA ممکن است نقش مهمی در ایجاد درد دینامیک یا دردهایی که به دنبال حرکت ایجاد می‌شود، مثل بلع داشته باشند. این نتایج ممکن است در ارتباط با تشدید اثرات داروهای بی‌دردی، بعد از عمل توسط کتامین

## فهرست منابع

1. Leach J, Manning S, Schaefer S. Comparison of two methods of tonsillectomy, *laryngoscope*. 1993; 103: 619-22.
2. Weimert TA, Babyak JW, Richter HJ. Electrodissection tonsillectomy. *Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg.* 1990; 116: 186-8.
3. Kohrs R, Durieux ME. Ketamine teaching an old drug new tricks. *Anesth. Analg.* 1998; 87: 1186-93.
4. Stubhaug A, Breivik H, Eide PK, Krenunen M, Fossa A. Mapping of puncture hyperalgesia around a surgical incision demonstrates that ketamine

- is a powerful suppressor of central sensitization to pain following surgery. *Acta. Anesthesiol. Scand.* 1997; 41: 1124-32.
5. Aida S, Yamakora T, Baba H, Taga K, Fukuda S, Shimoji K. Preemptive analgesia by intravenous low-dose ketamine and epidural morphine in gastrectomy: a randomized double-blind study. *Anesthesiology.* 2000; 92: 1624-30.
6. Elhakim M, Abdl Salam AY, Eid A, Kaschef N, Mostafa BE. Inclusion of pethidine in lidocaine for infiltration improves analgesia following tonsillectomy in children. *Acta. Anesthesiol. Scand.* 1997; 41: 214-7.
7. Menigaux C, Fletcher D, Dupont X, Guignard B, Guirimend F, Chauvin M. The benefits of intraoperative small-dose ketamine on postoperative pain after anterior cruciate ligament repair. *Anesth. Analg.* 2000; 90: 129-35.
8. Suzuki M, Tsuedu K, lansing PS, Tolan MM, Fuhrman TM, Ignacio CL, et al. Small-dose ketamine enhances morphine-induced analgesia after outpatient's surgery. *Anesth. Analg.* 1999; 89: 98-103.
9. Dah IV, Ernoe PE, Steen T, Raeder JC, White PE. Does ketamine have preemptive effects in women undergoing abdominal hysterectomy procedures. *Anesth. Analg.* 2000; 90: 1419-22.
10. Ilkjaer S, Nikolajsen L, Hansen TM, Wernberg M, Brennum J, Dahl JB. Effect of IV. Ketamine in combination with epidural bupivacaine or epidural morphine on postoperative pain and wound tenderness after renal surgery. *Br. J. Anesth.* 1998; 81: 707-12.
11. Zohn PK, Brennan TJ. Lack of effect of intrathecally administered N- methyl-D- aspartate receptor antagonists in a rat model for postoperative pain. *Anesthesiology.* 1998; 88: 143-56.
12. Menigaux C, Guignard B, Fletcher D, Sessler DI, Dupont X, Chauvin M. Intraoperative Small-dose ketamine enhances analgesia after outpatient knee arthroscopy. *Anesth. Analg.* 2001; 93: 606-12.
13. Schaible HG, Grubb BD, Neugebauer V, Oppmann M. The effects of NMDA antagonists on neuronal activity in cat spinal cord evoked by acute inflammation in knee joint. *Eur. J. Neurosci.* 1991; 3: 981-91.
14. Ambalavanar R, Purcell L, Evans F, Ludlow CL. Selective suppression of late laryngeal adductor responses by N-methyl-d-aspartate receptor blockade in the cat. *J. Neurophysiol.* 2002; 87:1252-62.
15. Kawamata T, Omote K, Kawamata M, Namiki A. Premedication with oral dextromethorphan reduces postoperative pain after tonsillectomy. *Anesth. Analg.* 1998; 86: 594-7.

16. Marcus RJ, Victoria BA, Rushmann SC, Thompson JP. Comparison of ketamine and morphine for analgesia after tonsillectomy in children. *Br. J. Anesth.* 2000; 84: 739-42.
17. Price DD, Mao J, Frenk H, Mayer DJ. The N- methyl- D- aspartate receptor antagonist dextromethorphan selectively reduces temporal summation of second pain in man. *Pain.* 1994; 59: 165-74.
18. Schmid RI, Sandler AN, Katz J. Use and efficacy of low-dose ketamine in the management of acute postoperative pain. A review of current techniques and outcomes. *Pain.* 1999; 82: 111-25.
19. Price DD, Mao J, Caruso FS, Frenk H, Mayer DJ. Effects of the combined oral administration of NSAIDs and dextromethorphan on behavioral symptoms indicative of arthritic pain in rats. *Pain.* 1996; 68: 119-27.
20. Bernalov AY, Zvartau EE, Beardsley PM. Opioid-NMDA receptor interactions may clarify conditioned (associative) components of opioid analgesic tolerance. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2001; 25:343-53.
21. M. Elhakim, Z. Khalafallah, H.A.El. Fatah, S. Farouk. Ketamine reduces swallowing- evoked pain after pediatric tonsillectomy. *Acta. Anesth. Scand.* 2003; 604-11.
22. Ronald D Miller. Anesthesia. Chronic Pain 2005; 73: 2764-65.
23. Ronald D Miller. Anesthesia Risk of *Anesthesia.* 2005; 24: 906.