

## بررسی تأثیر شاخص دو طیفی بر میزان مصرف پروپوفول در بیماران تحت اعمال جراحی بای پس عروق کرونر

دکتر علیرضا ماهوری<sup>۱</sup>، دکتر فرهاد حشمتی<sup>۲</sup>، دکتر رحمان عباسی وش<sup>۳</sup>، دکتر حیدر نوروزی نیا<sup>۴</sup>،  
دکتر ابراهیم حسنی<sup>۵</sup>، دکتر علی اکبر نصیری<sup>۶</sup>

تاریخ دریافت ۹۰/۲/۳۰ تاریخ پذیرش ۹۰/۰۴/۰۱

### چکیده

**پیش زمینه و هدف:** هدف این مطالعه بررسی تأثیر استفاده از مونیتورینگ شاخص دو طیفی بر ریکاوری از بیهوشی و میزان مصرف کلی داروی پروپوفول بود. **مواد و روش کار:** در یک مطالعه تصادفی آینده نگر چهار بیمار کاندید عمل جراحی الکتیو بای پس عروق کرونر به صورت تصادفی در دو گروه تحت مطالعه قرار گرفتند. برای ۲۰ بیمار پروپوفول با دوز هدف  $100 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$  بدون توجه به شاخص دو طیفی انفوزیون گردید. برای ۲۰ بیمار دیگر پروپوفول به صورت تیتره به منظور حفظ شاخص دو طیفی بین ۴۰ تا ۶۰ تجویز شد. فشار متوسط شریانی و شاخص دو طیفی در فاصله‌های زمانی مختلف ثبت شد. **یافته‌ها:** اطلاعات دموگرافیک، عمل انجام شده، کاربرد هیپوترمی، مدت زمان بیهوشی، مدت عمل، و مدت بای پس قلبی ریوی در دو گروه مشابه بودند. هیچ کدام از بیماران در طی این بررسی زمان‌های یادآوری حین بیهوشی را ذکر نکردند. اگرچه مصرف پروپوفول در گروه مطالعه کمتر از گروه کنترل بود ولی این یافته از نظر آماری معنی‌دار نبود ( $1/95 \text{ mg}/\text{kg}/\text{hr}$  در گروه مطالعه در مقایسه با  $2/59 \text{ mg}/\text{kg}/\text{min}$  در گروه کنترل و  $P > 0/05$ ) و زمان خروج لوله تراشه پس از عمل میان دو گروه نیز از نظر آماری دارای اختلاف معنی‌داری نبود. **بحث و نتیجه گیری:** شاخص دو طیفی به عنوان مونیتورینگ عمق بیهوشی ابزار ارزشمندی است، ولی نمی‌تواند به عنوان راهنمای تجویز پروپوفول سودمند باشد. تحقیقات بیشتر در طی جراحی‌های دیگر و با زمان کوتاه‌تر توصیه می‌شود. **کلید واژه‌ها:** مونیتورینگ شاخص دو طیفی (BIS)، میزان نیاز به پروپوفول، بای پس عروق کرونری

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و دوم، شماره سوم، ص ۲۵۴-۲۴۹، مرداد و شهریور ۱۳۹۰

آدرس مکاتبه: ارومیه، بیمارستان امام خمینی (ره)، گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه تلفن: ۰۹۱۴۴۴۸۰۰۵۰

Email: ehassani87@gmail.com

### مقدمه

افزایش بیش از حد عمق بیهوشی علاوه بر افزایش بی‌مورد مصرف داروهای بیهوشی و آلودگی اتاق عمل، می‌تواند موجب عوارض جدی به ویژه در کودکان، سالمندان و بیماران ضعیف و بدحال گردد (۱). کوشش‌هایی که در دو دهه اخیر برای اندازه‌گیری کمی عمق بیهوشی در حین عمل جراحی انجام شده

ارزیابی عمق بیهوشی در حین اعمال جراحی همواره یکی از دغدغه‌های متخصصان بیهوشی بوده است. تکیه بر آثار و علائم بالینی ناشی از بیداری در پاره‌ای از موارد غیر قابل اعتماد است. کاهش عمق بیهوشی ممکن است موجب بروز آگاهی و یادآوری وقایع دردناک و ناخوشایند حین بیهوشی گردد. در حالی که

<sup>۱</sup> فلوشیپ بیهوشی قلب، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۲</sup> دانشیار گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۳</sup> دانشیار گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۴</sup> دانشیار گروه بیهوشی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه

<sup>۵</sup> فلوشیپ بیهوشی قلب، دانشیار دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)

<sup>۶</sup> متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه

می‌شوند که این عروق اغلب از وریدهای صافن و یا شریان پستانی داخلی چپ تأمین می‌شود و اغلب موارد این عمل با کمک پمپ گردش خون خارج بدنی (CPB) انجام می‌شود (۶) و استفاده از مونیتور BIS در طی عمل موجب کاهش موارد بیداری و آگاهی حین بیهوشی می‌شود. در مطالعات متعدد تأثیر مونیتور BIS بر میزان مصرف داروهای هوشبر و به ویژه پروپوفول مورد بررسی قرار گرفته و نتایج مختلفی ارائه شده است (۷،۸). با توجه به مسائل فوق تصمیم گرفتیم تا در این مطالعه به بررسی تأثیر استفاده از مونیتور BIS بر میزان مصرف پروپوفول در طی اعمال جراحی بای پس عروق کرونر بپردازیم.

### مواد و روش کار

پس از اخذ موافقت کمیته اخلاقی دانشگاه از تمام بیماران کاندید اعمال جراحی پیوند عروق کرونر که معیارهای ورود به مطالعه را داشتند، رضایت کتبی اخذ و به صورت جدول اعداد تصادفی به دو گروه تقسیم شدند. حدود ۴۰ بیمار مورد مطالعه قرار گرفتند و حجم نمونه براساس مطالعات انجام گرفته قبلی تعیین شد. سعی شد تا حد امکان مسائل مربوط به یک سوکور بودن مطالعه رعایت شود، در اتاق عمل پرونده‌ها کدگذاری شده و در بخش مراقبت‌های ویژه پزشک بررسی کننده و پرستاران بخش نسبت به این مسئله آگاهی نداشتند. شب قبل از عمل بیمار ویزیت شده و پس از بررسی پرونده‌ها، دستورات دارویی لازم جهت پره مدیکاسیون داده شد. در صبح روز عمل بیماران پس از دریافت پره مدیکاسیون (مورفین عضلانی  $50 \mu\text{g}/\text{kg}$ ) و داروهای قلبی به اتاق عمل منتقل شدند.

در اتاق عمل ابتدا یک رگ وریدی گرفته شده و پس از تزریق  $1 \text{ mg}$  میدازولام و  $50 \mu\text{g}$  فنتانیل، برای مونیتورینگ مداوم فشار خون و گرفتن نمونه‌های لازم برای آنالیز خون شریانی، یک لاین شریانی تعبیه گردید. الکتروکاردیوگرام (لیدهای II و V5)، فشار خون مداوم شریانی و فشار وریدی مرکزی، درجه حرارت، کاپنوگرافی و آنالیز شاخص دو طیفی دستگاه BIS و A 2000 XP ساخت کارخانه (Aspect) برای بیمار برقرار گردید.

القاء بیهوشی با استفاده از میدازولام  $0.5 \text{ mg}/\text{kg}$ ، فنتانیل  $10-7 \mu\text{g}/\text{kg}$  و تیوپنتال سدیم  $3-2 \text{ mg}/\text{kg}$  انجام و برای تسهیل انتوباسیون تراشه از پایپکرونیوم  $1/0.8 - 0.1 \text{ mg}/\text{kg}$  استفاده شد. نگهداری بیهوشی با انفوزیون فنتانیل، آتراکوریوم و همچنین پروپوفول در تمام بیماران انجام گرفت.

منجر به ابداع روش‌هایی مانند اندازه‌گیری امواج الکتریکی عصبی تقویت شده‌ی حسی حرکتی<sup>۱</sup> و یا اندازه‌گیری امواج الکتریکی عصبی تقویت شده‌ی شنوایی<sup>۲</sup> و بینایی<sup>۳</sup> شده است. در طی سال‌های اخیر روش جدیدی به نام شاخص دو طیفی<sup>۴</sup> یا به اختصار اختصار BIS توسط آقای Sigl و همکارش معرفی و به علت دقت و سهولت کارایی از مقبولیت عمومی برخوردار شده است (۲). این فن بر مبنای آنالیز و پردازش امواج الکتریکی مغزی در حین بیهوشی ابداع گردیده و درجه هوشیاری را به صورت کمی از عدد صفر الی ۱۰۰ نشان می‌دهد درجه ۷۰ الی ۸۰ نشان دهنده حالت آرام‌بخشی، ۴۰ الی ۷۰ نشان دهنده حالت بیهوشی و درجات پایین‌تر از آن نشان دهنده کاهش پیشرونده فعالیت الکتریکی مغز می‌باشد (۳). تحقیقات انجام شده در مورد دقت و کارایی BIS نشان می‌دهد که هر چند اندازه‌گیری عمق بیهوشی با آن در مورد بسیاری از داروهای بیهوشی از جمله پروپوفول قابل اعتماد می‌باشد ولی در مورد کتامین و نیتروس اکسید چنین نیست به همین جهت برخی محققان پیشنهاد می‌کنند که برای تأمین عمق مناسب بیهوشی علاوه بر مونیتورینگ BIS توجه به معیارهای بالینی نیز بایستی مد نظر قرار گیرد.

یکی از داروهایی که استفاده از مونیتور BIS در تجویز آن از قابلیت اعتماد و کارایی بالایی برخوردار است پروپوفول می‌باشد، بدین صورت که با افزایش میزان انفوزیون آن اندکس BIS افت کرده و با کاهش انفوزیون، افزایش می‌یابد (۱). پروپوفول یک داروی هوشبر وریدی است که به علت اثر سریع و کوتاه مدت از قابلیت کنترل خوبی در بیهوشی برخوردار است (۴).

نکته دیگر این که اندازه‌گیری عمق بیهوشی در کنترل روند بیهوشی از اهمیت بالایی برخوردار است چرا که اگر اطلاع دقیقی از عمق بیهوشی نباشد ممکن است داروهای بیهوشی بیشتر یا کم‌تر از میزان مورد نیاز داده شود که در حالت اول موجب کند شدن بازگشت هوشیاری و در حالت دوم باعث بیداری و اختلال در روند جراحی می‌شود و بنابراین استفاده از مونیتور BIS کاربردی بوده و کمکی در پاسخ به این سوال است که آیا بیمار به اندازه کافی بیهوش است یا خیر (۵).

یکی از اعمال جراحی که خطر بیداری و آگاهی در طی آن زیاد بوده و استفاده از مونیتور BIS موجب کاهش این حالت می‌شود عمل جراحی بای پس عروق کرونر قلب است.

در طی این عمل پس از انجام استرنوتومی مدین عروق کرونر بیمار توسط عروق جایگزین، دیستال به محل تنگی بای پس

<sup>1</sup> Somatosensory Evoked Potentials

<sup>2</sup> Brain stem auditory Evoked Potentials

<sup>3</sup> Visual Evoked Potentials

<sup>4</sup> Bispectral Index (BIS)

عمل در تابلو شماره یک خلاصه شده است. همان‌گونه که در جدول فوق مشخص است، بیماران دو گروه از نظر سن، وزن، قد و شاخص توده بدن از نظر آماری اختلاف معنی‌داری با هم ندارند ( $P>0.05$ ). درصد کسر جهشی بیماران نیز (EF) در بین دو گروه مطالعه و شاهد از نظر آماری اختلاف معنی‌داری با هم ندارد. همچنین مدت زمان پمپ قلبی ریوی و کل مدت زمان عمل جراحی در بیماران دو گروه شاهد و مطالعه از نظر آماری اختلاف معنی‌داری با هم ندارد ( $P>0.05$ ). میانگین دوز مصرفی پروپوفول در گروه مطالعه  $1/95 \text{ mg/Kg/hr}$  و در گروه شاهد  $2/59 \text{ mg/kg/hr}$  بود که اگرچه مقدار مصرف پروپوفول در گروه مطالعه کم‌تر بود ولی این یافته از نظر آماری تفاوت معنی‌داری نداشت ( $P=0.055$ ). (تابلو و شکل شماره ۱).

علایم حیاتی شامل میانگین فشار سیستولیک، فشار دیاستولیک و ضربان قلب (در فواصل ۱۵ دقیقه‌ای) در زمان‌های: ابتدای عمل، قبل از شروع پمپ قلبی ریوی، و پس از جدا شدن از پمپ قلبی ریوی بین دو گروه مطالعه و شاهد اختلاف معنی‌داری با هم نداشتند ( $P>0.05$ ).

زمان خروج لوله تراشه پس از عمل نیز در گروه مطالعه  $424/5 \pm 14$  دقیقه و در گروه شاهد  $480/2 \pm 16$  دقیقه بود که از نظر آماری اختلاف معنی‌داری با هم نداشت ( $p=0.27$ ) (تابلو شماره ۱ و شکل شماره ۲).

در یک گروه (۲۰ بیمار) نگهداری عمق بیهوشی با استفاده از دستگاه شاخص دو طیفی (BIS) و نگهداری معیار عددی آن بین ۴۰-۶۰ انجام شد و در گروه دیگر (۲۰ بیمار) انفوزیون پروپوفول برای نگهداری بیهوشی و براساس دوز استاندارد آن  $100 \mu\text{g/kg/min}$  و علایم بالینی بیمار تجویز شد. در طی عمل جراحی فشار خون شریانی، ضربان قلب در فواصل زمانی ۱۵ دقیقه و میزان مصرف پروپوفول در کل عمل جراحی ثبت شدند. پس از اتمام عمل جراحی بیمار به بخش مراقبت‌های ویژه قلبی منتقل و دوباره مونیتورینگ‌های استاندارد برقرار گردید.

زمان خروج لوله تراشه (از زمان بستن داروها تا خروج لوله تراشه) بیماران پس از عمل در بخش مراقبت‌های ویژه توسط کادر پرستاری که از نوع بررسی بیماران اطلاعی نداشتند، ثبت گردید. معیارهای خروج از مطالعه شامل بیماران مبتلابه COPD، بیماران با EF کم‌تر از ۴۰ درصد، عمل جراحی مجدد، زمان پمپ گردش خون خارج بدنی بالاتر از ۳ ساعت و بیماران مبتلابه نارسایی کلیه بود. داده‌ها پس از ورود به رایانه با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری تی تست آنالیز شده و  $P<0.05$  از نظر آماری معنی‌دار تلقی شده است.

## یافته‌ها

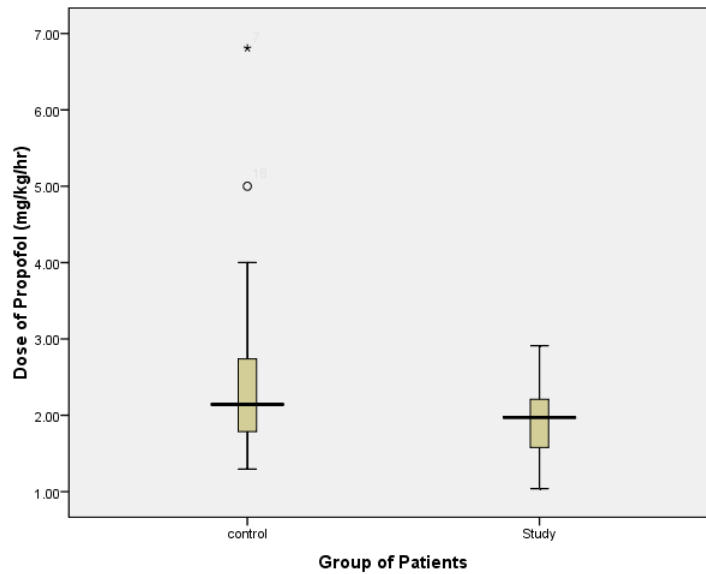
نتایج مربوط به داده‌های دموگرافیک بیماران و یافته‌های حین

جدول شماره (۱): مشخصات دموگرافیک و یافته‌های حین عمل در گروه کنترل و مطالعه

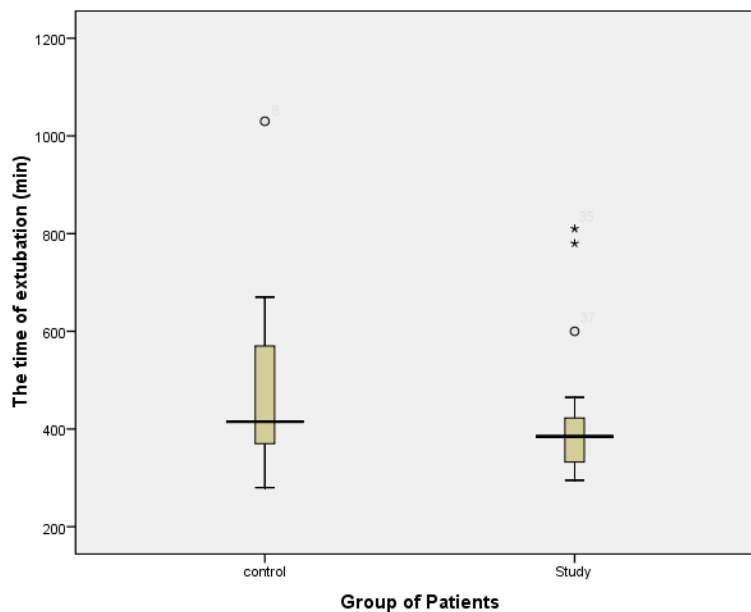
| مشخصات                    | گروه مطالعه † | گروه کنترل †   | p. Value |
|---------------------------|---------------|----------------|----------|
| سن (سال)                  | $60 \pm 8$    | $62 \pm 10$    | ۰/۵۷     |
| قد (سانتی متر)            | $164 \pm 9$   | $166 \pm 6$    | ۰/۴۹     |
| وزن (کیلوگرم)             | $71 \pm 12$   | $67 \pm 10$    | ۰/۲۲     |
| جنس: مرد/زن               | ۵/۱۵          | ۳/۱۷           | ۰/۳۴     |
| EF/(کسر جهشی)             | $48 \pm 8$    | $45 \pm 6$     | ۰/۱۶     |
| زمان پمپ (min)            | $129 \pm 21$  | $133 \pm 23$   | ۰/۵۸     |
| زمان عمل (min)            | $7 \pm 0.8$   | $6.8 \pm 1$    | ۰/۷۱     |
| BMI ( $\text{Kg/m}^2$ )   | $26.6 \pm 5$  | $24.3 \pm 3$   | ۰/۱۰     |
| دوز کلی پروپوفول (mg)     | $998 \pm 418$ | $1109 \pm 349$ | ۰/۳۷     |
| دوز پروپوفول (mg/Kg/h)    | $1/9 \pm 0.4$ | $2/5 \pm 1.3$  | ۰/۰۵۵    |
| زمان خارج کردن لوله تراشه | $424 \pm 144$ | $480 \pm 169$  | ۰/۲۷     |

SD± †Mean

EF= Ejection Fraction, BMI= Body Mass Index



نمودار شماره (۱): میانگین دوز مورد نیاز دو گروه در طی عمل جراحی بای پس عروق کرونر



نمودار شماره (۲): میانگین زمان خارج کردن لوله تراشه ه پس از عمل جراحی بای پس عروق کرونر

### بحث و نتیجه گیری

تامین عمق مناسب بیهوشی برای بیماران طی انجام هر جراحی از اهداف اصلی بیهوشی می باشد. در حال حاضر این هدف اکثراً براساس علائم بالینی و همودینامیک بیماران تامین می شود که منجر به مصرف داروهای بیهوشی بیشتر یا کم تر از میزان مورد نیاز می شود. استفاده از اندکس مونیتور BIS حین بیهوشی روشی

است که بیشتر برای ارزیابی کیفی جزء هوشبر (خواب آور) بیهوشی به کار می رود. بر اساس بعضی از مطالعات، تیتراژ کردن هوشبرها براساس مونیتور BIS، میزان استفاده از هوشبرها را می کاهد و ریکاوری را سریع تر می کند بدون این که بر نتیجه عمل اثر بگذارد (۷،۸).

براساس علایم و یافته‌های همودینامیک و نمره BIS بوده است. در مطالعه آقای فوربستر در سال ۲۰۰۳، که با استفاده از مونیتور BIS در جراحی عروق کرونر و استفاده از پروپوفول - رمی فنتانیل بود هیچ تفاوتی از نظر اعداد BIS، فشار متوسط شریانی، ضربان قلب، زمان خروج لوله تراشه و بیداری وجود نداشت که تا حدود زیادی مشابه به نتایج مطالعه ما بود (۱۱).

آخرین مطالعه که مشابه‌ترین و نزدیک‌ترین مطالعه به تحقیق حاضر است توسط دکتر شهبازی و همکارانش در دانشگاه علوم پزشکی شیراز در سال ۱۳۸۴ انجام شده و بر روی ۶۰ بیمار که با روش بیهوشی TIVA با استفاده از داروهای پروپوفول رمی فنتانیل تحت عمل جراحی عروق کرونر قرار گرفتند انجام و در نهایت مشخص شد که نظارت بر عمق بیهوشی توسط مونیتور BIS الزاماً موجب کاهش مصرف داروهای بیهوشی نمی‌شود. که این نتیجه با نتایج مطالعه حاضر مشابه می‌باشد (۱۲).

یکی از مزایای استفاده از مونیتورینگ BIS کاهش دوز داروهای هوشیار است که در این مطالعه مشخص گردید که استفاده از مونیتورینگ فوق اگرچه موجب کاهش دوز مصرفی پروپوفول نشده است ولی این موضوع موجب کاهش اعتبار و اهمیت مونیتورینگ فوق نشده و استفاده از BIS را در اعمال جراحی قلب باز و سایر اعمال جراحی محدود نمی‌کند. چرا که استفاده از این مونیتورینگ موجب کاهش احتمال آگاهی حین عمل و مشکلات پیرامون آن می‌شود.

به نظر می‌رسد برای بررسی دقیق‌تر، بهتر است مطالعه‌ای مشابه در اعمال جراحی کوتاه مدت‌تر مانند کوله سیستکتومی و یا سایر اعمال جراحی انجام پذیرد.

در مطالعه حاضر اگرچه استفاده از مونیتورینگ BIS در طول جراحی قلب باز موجب کاهش دوز مصرفی پروپوفول شد ولی این یافته از نظر آماری معنی‌دار نبود.

در مطالعه‌ای دیگر که توسط آقای Gant و همکارانش در ۱۹۹۷ انجام شده بود روی ۳۰۲ بیمار در دو گروه تحت بیهوشی با پروپوفول - آلفنتانیل - N2O در اعمال جراحی قلب باز مشخص شد که استفاده از مونیتور BIS منجر به کاهش میزان انفوزیون پروپوفول و اکستوباسیون سریع و ترخیص زودتر بیماران شده و استفاده از مونیتور BIS را برای تجویز پروپوفول حین عمل سودمند دانستند (۹).

در مطالعه آقای وبر و همکارانش در سال ۲۰۰۵، در حین جراحی قلب باز کودکان مشخص شد که مصرف پروپوفول دو گروه با مونیتور BIS واضحاً پایین‌تر بود هر چند هیچ تفاوتی از نظر زمان خارج کردن لوله تراشه وجود نداشت (۱۰).

در مطالعه ما میزان مصرف پروپوفول در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت. شاید علت این مسئله این باشد که ما از ابتدا دوز متناسب داروها را بر اساس علایم همودینامیک استفاده کردیم و این مسئله موجب شده است که مونیتورینگ BIS بر کاهش مصرف پروپوفول نمود نداشته باشد. از سویی دیگر مدت زمان جراحی قلب باز در بیماران ما طولانی بوده و ممکن است این مسئله بررسی دقیق دوز پروپوفول را تحت‌الشعاع قرار داده باشد.

یک مسئله دیگر که ممکن است در نتیجه گیری ما نسبت به مطالعات دیگر نقش داشته باشد، استفاده از غلظت پلاسمایی در مطالعات انجام گرفته قبلی و تنظیم سرعت انفوزیون با استفاده از این معیار بود. در حالی که در مطالعه ما تنظیم سرعت انفوزیون

## References:

- Gelb AW, Leslie K, Stanski DR, Shafer SL. Measuring the depth of anesthesia. In: Miller RD, Editor. Millers anesthesia. 7<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2010. P. 1229- 65.
- Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. J Clin Monit 1994; 10(6):392-404.
- Johansen JW, Sebel PS. Development and clinical application of electroencephalographic bispectrum monitoring. Anesthesiology 2000; 93(5):1336-44.
- Raves JG, Glass PSA, Lubarsky DA. Intravenous non-opioid anesthetics. In: Miller RD, Editor. Millers anesthesia. 6<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2005. P.317- 631.
- Ekman A, Lindholm ML, Lennmarken C, Sandin R. Reduction in the incidence of awareness using BIS monitoring. Acta Anaesthesiol Scand 2004; 48(1):20-6.
- Galloway AC, Sharony R, Schwarts CF, Saunders P, Grossi EA, Colvin SB. Acquired heart disease: Schwartz's principles of surgery. 8<sup>th</sup> Ed. Philadelphia: McGraw Hill; 2005. P.645-90.
- Chiu CL, Ong G, Majid AA. Impact of bispectral index monitoring on propofol administration in patients undergoing cardiopulmonary bypass. Anesth Intens Care 2007; 35(3): 342-7.

8. Baur M, Adams HA, Hoff G, Larsen R. Impact of Bispectral Index monitoring on stress response and propofol consumption in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Anesthesiology* 2004; 101(5): 1096-104.
9. Gant J, Glass P S, Windsor A, Payne F, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, Alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. Bis Utility Study Group. *Anesthesiology* 1997; 87(4): 808-15.
10. Weber F, Pohl F, Hollnberger H, Taeger K. Impact of the narcotrend index on propofol consumption and emergence times during total intravenous anesthesia with propofol and remifentanil in children: a clinical utility study. *Eur J Anesthesiol* 2005; 22(10): 741-7.
11. Forestier F, Hirschi M, Rouget P, Rigal JC, Videcoq M, Girardet P, et al. Propofol and sufentanil titration with the bispectral index to provide anesthesia for coronary artery surgery: *Anesthesiology* 2003; 99(2): 334-46.
12. Shahbazi SH, Haghighat A, Zand F. Impact of bispectral index monitoring on propofol consumption during anesthesia with propofol-remifentanil in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *J Iran Society Anaesthesiol Intensive Care* 2006; 4:5-14. (Persian)