

حساسیت و ویژگی شاخص‌های کرمان ایندکس I و II در غربالگری بتا تالاسمی مینور

نادر کهن^۱، دکتر مانی رمزی^۲

چکیده

سابقه و هدف

بتا تالاسمی مینور از شایع‌ترین کم‌خونی‌های میکروسیتیک است. اگر چه بتا تالاسمی مینور نیازی به درمان ندارد ولی غربالگری آن به ویژه قبل از ازدواج جهت مشاوره پزشکی و جلوگیری از تولد نوزادان با بتا تالاسمی ماژور از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. تشخیص نهایی بتا تالاسمی مینور معمولاً با شناسایی افزایش سطح HbA_2 میسر می‌گردد، ولی تاکنون چندین شاخص متمایز کننده نیز معرفی شده‌اند که جهت شناسایی بتا تالاسمی مینور کمک کننده هستند. هدف از این مطالعه بررسی میزان حساسیت، ویژگی و شاخص یودن در مورد دو شاخص کرمان ایندکس I و II است که جهت افتراق بتا تالاسمی مینور پیشنهاد شده‌اند.

مواد و روش‌ها

مطالعه انجام شده از نوع توصیفی بود. جهت انجام مطالعه، ۸۲ بیمار دارای کم‌خونی میکروسیتیک ($Hb 7.8/4$ - $MCV 58/2$) که در طول سال ۱۳۸۴ جهت تشخیص به مرکز تحقیقات هماتولوژی مراجعه کرده بودند، انتخاب شدند که ۴۲ مورد مبتلا به بتا تالاسمی مینور و ۴۰ مورد مبتلا به کم‌خونی فقر آهن بودند. ارزش عددی دو شاخص کرمان ایندکس I و II در مورد همه بیماران دو گروه محاسبه شد، سپس حساسیت، ویژگی و شاخص یودن دو شاخص محاسبه گردید.

یافته‌ها

برای کرمان ایندکس I حساسیت ۹۳٪، ویژگی ۸۷٪ و شاخص یودن ۸۰٪ و برای کرمان ایندکس II حساسیت ۷۶٪، ویژگی ۹۰٪ و شاخص یودن ۶۶٪ جهت افتراق بتا تالاسمی مینور به دست آمد.

نتیجه‌گیری

هیچ کدام از دو شاخص، حساسیت و ویژگی کامل برای افتراق بتا تالاسمی مینور را ندارند ولی کرمان ایندکس I با حساسیت بالاتر می‌تواند به عنوان یک شاخص قابل اعتمادتر در افتراق بتا تالاسمی مینور به کار رود.

کلمات کلیدی: بتا تالاسمی، ویژگی و حساسیت، شاخص گلوبول قرمز

تاریخ دریافت: ۸۴/۶/۱۴

تاریخ پذیرش: ۸۶/ ۸/۲۴

۱- مؤلف مسؤول: کارشناس ارشد هماتولوژی آزمایشگاهی و بانک خون - مرکز تحقیقات هماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز - بیمارستان نمازی - صندوق پستی:

۷۱۹۳۷۱۱۳۵۱

۲- فوق تخصص خون و انکولوژی - دانشیار مرکز تحقیقات هماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز

مقدمه

بتا تالاسمی یک اختلال هماتولوژیکی شایع است که به علت کاهش یا فقدان سنتز زنجیره بتا هموگلوبین ایجاد می‌شود (۱). بر حسب این که یک یا هر دو ژن زنجیره بتا روی کروموزوم ۱۱ درگیر باشند و با توجه به علائم بالینی، بتا تالاسمی می‌تواند به دو شکل مینور یا ماژور بروز کند (۱).

بتا تالاسمی ماژور یک کم خونی شدید و کشنده است و تشخیص آن با توجه به علائم بالینی بیمار می‌باشد. این بیماری از سال‌های اولیه زندگی خود را نشان می‌دهد و هم چنین علائم آزمایشگاهی آن نسبتاً ساده است. ولی تشخیص بتا تالاسمی مینور با توجه به عدم وجود علائم بالینی مشخص، نیاز به آزمایش‌های اختصاصی آزمایشگاهی دارد (۲).

بتا تالاسمی مینور معمولاً نیاز به درمان خاصی ندارد، ولی تشخیص و غربالگری آن به ویژه جهت مشاوره ژنتیک قبل از ازدواج، جهت پیشگیری از ازدواج دو زوج مبتلا به بتا تالاسمی مینور و در نتیجه تولد فرزندان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۲). تشخیص اولیه بتا تالاسمی مینور معمولاً بر اساس تصویر میکروسیتیک، هیپوکرومیک خون محیطی و شمارش کامل سلول‌های خونی صورت می‌گیرد. افرادی که دارای MCV کمتر از ۸۰ فمتولتر باشند به عنوان تشخیص اولیه در نظر گرفته می‌شوند (۳). ولی از آن جایی که بعضی از کم خونی‌های میکروسیتیک هیپوکرومیک دیگر به ویژه کم خونی فقر آهن گاهی اوقات تصویری شبیه به بتا تالاسمی مینور ایجاد می‌کنند، افتراق آن‌ها از یکدیگر حایز اهمیت است (۴).

تشخیص نهایی بتا تالاسمی مینور معمولاً بر اساس اندازه‌گیری سطح HbA_2 استوار است، تصویر میکروسیتیک هیپوکرومیک خون محیطی که سطح HbA_2 فرد بیش از ۳/۵٪ باشد، به عنوان بتا تالاسمی مینور در نظر گرفته می‌شود. برای اندازه‌گیری سطح HbA_2 از روش الکتروفورز یا کروماتوگرافی استفاده می‌شود. با این حال این آزمایش‌ها وقت گیر و گران بوده و از طرفی ممکن است در همه مراکز به راحتی در دسترس نباشند (۵-۷).

از سال ۱۹۷۳ تاکنون چندین شاخص متمایز کننده برای غربالگری بتا تالاسمی مینور و به خصوص افتراق آن از کم خونی فقر آهن گزارش شده‌اند که همه آن‌ها بر پایه اطلاعات حاصل از پارامترهای خون محیطی و ایندکس‌های مربوط به گلبول‌های قرمز بنا شده است. مهم‌ترین ایندکس‌های مطرح شده عبارتند از:

۱- شاین و لال (S&L):

$$MCV^2 \times MCH \times 0.01 \quad (8)$$

۲- سری واستاوا (S):

$$MCH/RBC \quad (9)$$

۳- اندکس منتزر (MI):

$$MCV / RBC \quad (10)$$

۴- انگلند و فریزر (E & F or DF):

$$MCV - RBC - (5 \times Hb) - 3/4 \quad (11)$$

۵- گرین و کینگ (G & K):

$$MCV^2 \times RDW / Hb \times 100 \quad (12)$$

۶- شاخص RDW (RDWI):

$$MCV \times RDW / RBC \quad (13)$$

۷- شمارش گلبول قرمز (۵)

در مورد شاخص شاین و لال، ارزش عددی کمتر از ۱۵۳۰ به نفع تشخیص بتا تالاسمی مینور و بیش از ۱۵۳۰ به نفع تشخیص کم خونی فقر آهن است. در مورد سری واستاوا ارزش عددی کمتر از ۳/۸ به نفع بتا تالاسمی مینور و بیش از ۳/۸ به نفع کم خونی فقر آهن، در منتزر شاخص کمتر از ۱۳ به نفع بتا تالاسمی مینور و بیش از ۱۳ به نفع کم خونی فقر آهن، انگلند و فریزر کمتر از صفر به نفع بتا تالاسمی مینور و بیش از صفر به نفع کم خونی فقر آهن، گرین و کینگ کمتر از ۶۵ به نفع بتا تالاسمی مینور و بیش از ۶۵ به نفع کم خونی فقر آهن، شاخص RDW کمتر از ۲۲۰ به نفع بتا تالاسمی مینور و بیش از ۲۲۰ به نفع کم خونی فقر آهن و در مورد شاخص RBC شمارش گلبول‌های قرمز بیش از ۵ میلیون به نفع تشخیص بتا تالاسمی مینور است.

دو مورد از این شاخص‌ها نیز شاخص‌های کرمان ایندکس I و کرمان ایندکس II است که به صورت زیر تعریف شده‌اند:

و میزان فریتین کمتر از ۱۲ میکروگرم/دسی لیتر داشتند. برای اندازه گیری این مارکرها بیوشیمی از سیستم اتوماتیک RA-1000 و کیت های تجاری استفاده شد. انتخاب بیماران به شکلی بود که موارد توام فقر آهن و بتا تالاسمی مینور وجود نداشته باشد.

جهت شمارش کامل سلول های خونی، نمونه CBC با استفاده از ضد انعقاد Na₂-EDTA جمع آوری شد و تا حداکثر دو ساعت بعد از نمونه گیری با استفاده از دستگاه سیس مکس تمام پارامترهای خونی اندازه گیری شدند. سپس با توجه به این پارامترهای خونی، ارزش عددی دو شاخص کرمان ایندکس I و کرمان ایندکس II برای کل موارد محاسبه گردید.

حساسیت، ویژگی و شاخص یودن برای دو شاخص مطابق با روش های زیر محاسبه گردید:

(V) (منفی کاذب + مثبت حقیقی) ÷ مثبت حقیقی = حساسیت

(V) (مثبت کاذب + منفی حقیقی) ÷ منفی حقیقی = ویژگی

(V) ۱۰۰ - (ویژگی + حساسیت) = شاخص یودن

یافته ها

محدوده نتایج و میانگین پارامترهای گلبول های قرمز که با استفاده از دستگاه شمارشگر سلولی به دست آمد در دو گروه از بیماران (کم خونی فقر آهن و بتا تالاسمی مینور) در جدول ۱ نشان داده شده است. شمارش RBC و سطح هموگلوبین در کم خونی فقر آهن در مقایسه با تالاسمی مینور پایین تر، اما MCV، MCH و RDW در بتا تالاسمی مینور نسبت به کم خونی فقر آهن پایین تر است. MCHC در بین دو گروه تقریباً برابر است.

از ۴۲ مورد ابتلا به بتا تالاسمی مینور، ۳۹ مورد با استفاده از شاخص کرمان ایندکس I به درستی شناسایی شدند (مثبت حقیقی) و ۳ مورد با این شاخص در گروه بتا تالاسمی قرار نگرفتند (منفی کاذب). از ۴۰ مورد کم خونی فقر آهن، ۳۵ مورد به درستی از بتا تالاسمی مینور جدا شدند (منفی حقیقی) و ۵ مورد در گروه بتا تالاسمی قرار گرفتند (مثبت کاذب).

هم چنین از ۴۲ مورد ابتلا به بتا تالاسمی مینور، ۳۲ مورد با استفاده از شاخص کرمان ایندکس II قابل شناسایی

(۱۴) (KI I): $MCV \times MCH / RBC$ کرمان ایندکس I

(۱۴) (KI II): $KII \times 10 / MCHC$ کرمان ایندکس II

در مورد کرمان ایندکس I، MCV بر حسب فمتولیترا، MCH بر حسب پیکوگرم و RBC بر حسب واحدی از میلیون در میکرولیتر بیان می شود. ارزش عددی کمتر از ۳۰۰ در این شاخص به نفع بتا تالاسمی مینور، بین ۴۰۰-۳۰۰ در فقر آهن و موارد هم زمان آن با بتا تالاسمی مینور و بالاتر از ۴۰۰ در افراد سالم دیده می شود (۱۴). در مورد کرمان ایندکس II ارزش عددی کمتر از ۸۵ به نفع بتا تالاسمی مینور، بین ۸۵-۱۰۵ بیانگر فقر آهن و موارد هم زمان آن با بتا تالاسمی مینور و بالاتر از ۱۰۵ در افراد سالم دیده می شود (۱۴). هدف از این مطالعه بررسی حساسیت (Sensitivity)، ویژگی (Specificity) و شاخص یودن (Youden's Index) در مورد این دو شاخص در تشخیص بتا تالاسمی مینور است.

مواد و روش ها

مطالعه انجام شده از نوع توصیفی بود. جمعیت مورد مطالعه شامل ۸۲ بیمار با کم خونی میکروسیتیک (MCV بین ۵۸/۲ تا ۷۸/۴ فمتولیترا) بودند که در طول یک سال (۱۳۸۴) جهت تشخیص به مرکز تحقیقات هماتولوژی دانشگاه علوم پزشکی شیراز مراجعه کرده بودند. بیماران شامل دو دسته بودند: ۱- افراد مبتلا به بتا تالاسمی مینور ۲- بیماران مبتلا به کم خونی فقر آهن.

افراد مبتلا به بتا تالاسمی مینور جمعاً ۴۲ مورد شامل ۲۰ مرد و ۲۲ زن با محدوده سنی ۳۴-۱۵ سال بودند، همه این بیماران دارای MCV بین ۵۸/۲-۷۶/۵ فمتولیترا، MCH بین ۲۲/۶-۱۸ پیکوگرم و سطح HbA₂ بالاتر از ۳/۸٪ بودند. سطح HbA₂ در این بیماران با دو روش الکتروفورز با استفاده از سیستم هلنا (انگلستان) و کروماتوگرافی بر پایه رزین DE-52 (واتمن - انگلیس) محاسبه گردید.

بیماران مبتلا به کم خونی فقر آهن ۴۰ بیمار شامل ۱۷ مرد و ۲۳ زن با محدوده سنی ۸ تا ۲۴ سال بودند، سطح MCV بین ۶۸/۲-۷۸/۴ فمتولیترا، MCH بین ۲۶/۷-۲۱/۴ پیکوگرم، سطح سرمی آهن (SI) کمتر از ۴۰ میکروگرم/دسی لیتر، TIBC بالای ۴۰۰ میکروگرم/دسی لیتر

بودند (مثبت حقیقی) و ۱۰ مورد در گروه بتا تالاسمی مینور قرار نگرفتند (منفی کاذب). از ۴۰ مورد کم خونی فقر آهن، ۳۶ مورد به درستی از بتا تالاسمی مینور جدا شدند (منفی حقیقی) و ۴ مورد در گروه بتا تالاسمی مینور قرار گرفتند (مثبت کاذب).

جدول ۱: تغییرات پارامترهای هماتولوژیک در بین دو گروه

بتا تالاسمی (متوسط)	آنمی فقر آهن (متوسط)	
۴/۳-۷/۹۷ (۶/۱)	۳/۵-۵/۱ (۴/۳)	RBC ($\times 10^{12}/l$)
۹/۲-۱۴/۷ (۱۱/۹۵)	۷/۵-۱۱/۱ (۹/۳)	Hb (g/dl)
۵۸/۲-۷۶/۵ (۶۷/۳۵)	۶۸/۲-۷۸/۴ (۷۳/۳)	MCV (fl)
۱۸-۲۲/۶ (۲۰/۳)	۲۱/۴-۲۶/۷ (۲۴/۰۵)	MCH (pg)
۲۹/۲-۳۳/۴ (۳۱/۱)	۲۹/۶-۳۳/۸ (۳۱/۷)	MCHC (gr/l)
۱۳/۲-۱۷/۱ (۱۵/۱)	۱۴/۴-۱۹/۸ (۱۷/۱)	RDW (%)

حساسیت، ویژگی و شاخص یودن در مورد شاخص‌های کرمان ایندکس I و کرمان ایندکس II در جدول شماره ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲: حساسیت، ویژگی و شاخص یودن در مورد کرمان ایندکس I و II در افتراق بتا تالاسمی مینور

شاخص‌های افتراق دهنده	حساسیت	ویژگی	شاخص یودن
کرمان ایندکس I	۹۳	۸۷	۸۰
کرمان ایندکس II	۷۶	۹۰	۶۶

کرمان ایندکس I با حساسیت ۹۳٪، ویژگی ۸۷٪ و شاخص یودن ۸۰٪ شاخص قابل قبول‌تری جهت غربالگری بتا تالاسمی مینور می‌باشد.

بحث

علی‌رغم این که بتا تالاسمی مینور نیاز به درمان خاصی ندارد ولی تشخیص و غربالگری آن به ویژه قبل از ازدواج برای جلوگیری از تولد فرزندان مبتلا به بتا تالاسمی ماژور از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است (۲). بتا تالاسمی مینور جزو دسته کم خونی‌های میکروسیتیک است و با توجه به

آغازگرهای خونی در اکثر موارد می‌توان به راحتی آن را از موارد نرمال افتراق داد. ولی با توجه به این که انواع دیگری از کم‌خونی‌ها به ویژه کم خونی فقر آهن نیز جزو کم‌خونی‌های میکروسیتیک قرار گرفته و تصویر خون محیطی شبیه بتا تالاسمی مینور ایجاد می‌کنند، تشخیص دقیق آن حایز اهمیت است (۳).

تشخیص نهایی بتا تالاسمی مینور بر اساس اندازه‌گیری سطح HbA₂ با روش کروماتوگرافی یا الکتروفورز استوار است. ولی شاخص‌های متمایز کننده متفاوتی نیز جهت تشخیص بتا تالاسمی مینور با توجه به آغازگرهای خون محیطی ارایه شده‌اند.

تاکنون مطالعات مختلفی برای شناسایی ارزش و اعتبار این شاخص‌ها در تشخیص بتا تالاسمی مینور و به خصوص افتراق آن از کم خونی فقر آهن انجام شده و نتایج نسبتاً متفاوتی نیز ارایه شده است. مثلاً در یک گزارش مربوط به سال ۲۰۰۲، شاخص RDW با بالاترین حساسیت و ویژگی بیشترین ارزش و اعتبار را در تشخیص بتا تالاسمی مینور نشان داده است (۵).

در مطالعه دیگری که در سال ۲۰۰۷ جهت این منظور انجام شده است، شاخص گرین و کینگ بیشترین ارزش و اعتبار را در تشخیص بتا تالاسمی مینور نشان داده است (۱۵). ولی نکته قابل توجه در مورد همه این گزارش‌ها این است که هیچ کدام از شاخص‌های ذکر شده ارزش قطعی و کامل در تشخیص بتا تالاسمی مینور نداشته‌اند (۱۶، ۱۵، ۵). در مورد کرمان ایندکس I در این مطالعه حساسیت ۹۳٪، ویژگی ۸۷٪ و شاخص یودن ۸۰٪ و برای کرمان ایندکس II حساسیت ۷۶٪، ویژگی ۹۰٪ و شاخص یودن ۶۶٪ به دست آمد.

بنابراین هیچ کدام از این دو شاخص نیز مانند سایر شاخص‌ها دارای ارزش قطعی در تشخیص بتا تالاسمی مینور نیستند ولی کرمان ایندکس I با توجه به میزان حساسیت، ویژگی و شاخص یودن نسبت به کرمان ایندکس II دارای ارزش و اعتبار بیشتری در تشخیص بتا تالاسمی مینور است و می‌تواند به عنوان یک شاخص کمکی قابل اعتمادتر در تشخیص بتا تالاسمی مینور در کنار سایر پارامترهای آزمایشگاهی کمک کننده باشد.

نتیجه گیری

بعضی از شاخص های مطرح شده جهت افتراق بتا تالاسمی مینور از جمله کرمان ایندکس I و II، شاخص های خوب و بعضاً قابل قبولی در غربالگری بتا تالاسمی مینور می باشند.

ولی باید به این نکته توجه شود که این شاخص ها صرفاً جنبه کمکی در تشخیص دارند و هیچ کدام دارای ارزش قطعی نمی باشند و نمی توان آن ها را جایگزین روش های قطعی کرد. مخصوصاً در مواردی که بتا تالاسمی مینور توام

با سایر عللی که پارامترهای خون محیطی را تحت تاثیر قرار می دهند مثل کم خونی فقر آهن وجود داشته باشد، این شاخص ها قابل اعتماد نبوده و نمی توانند کمکی به تشخیص کنند.

آلفا تالاسمی مینور نیز از جمله اختلالات ارثی خونی است که تصویر خون محیطی شبیه به بتا تالاسمی مینور ایجاد می کند و با این شاخص ها نمی توان این دو را از هم افتراق داد.

References :

- Olivieri NF. The beta thalassemias. *N Engl J Med* 1999;341:99-109.
- Kiss TL, Ali MA, Levine M, Lafferty JD. An algorithm to aid in the investigation of thalassemia trait in multicultural populations. *Arch Pathol Lab Med* 2000;124(9):1320-3.
- Bessman JD, Gilmer PR, Gardner FH. Improved classification of anemias by MCV and RDW. *Am J Clin Pathol* 1983;80:322-6.
- Lafferty JD, Crowther MA, Ali MA, Levine M. The evaluation of various mathematical RBC indices and their efficacy in discriminating between thalassemic and non-thalassemic microcytosis. *Am J Clin Pathol* 1996;106(2):201-5.
- Demir A, Yarali N, Fisgin T, Duru F, Kara A. Most reliable indices in differentiation between thalassemia trait and iron deficiency anemia. *Pediatr Inter* 2002;44:612-6.
- Han P, Fung KP. Discriminate analysis of iron deficiency anemia and heterozygous thalassemia traits: a 3-dimensional selection of red cell indices. *Clin Lab Haematol* 1991;13(4):351-620.
- Rothman KJ, Greenland S. *Modern epidemiology*. 2nd Edition. Philadelphia: Lippincott - Kaven Publishers; 1996:499-519.
- Shin I, Lal S. A strategy to detect beta-thalassemia minor. *Lancet* 1977;1:692-4.
- Sirvastava PC, Bevington JM. Iron deficiency and-or thalassemia trait. *Lancet* 1973;1:832.
- Mentzer WC. Differentiation of iron deficiency from thalassemia trait. *Lancet* 1973;1:882.
- England JM, Fraser PM. Differentiation of iron deficiency from thalassemia trait by routine blood-count. *Lancet* 1973;1:449-52.
- Green R, King R. A new red blood cell discriminate incorporating volume dispersion for differentiating iron deficiency anemia from thalassemia minor. *Blood Cells* 1989;15:481-95.
- Jayabose S, Giavanelli J, Levendoglu-Tugal O, Sandoval C, Ozkaynak F, Visintainer P. Differentiating iron deficiency anemia from thalassemia minor by using an RDW-based index. *J Pediatr Hematol* 1999;21:314.
- ۱۴- گل افشان، حبیب اله. تشخیص سندرم های تالاسمی و کنترل کیفی در خون شناسی. نوید شیراز. ۱۳۸۳. صفحه ۵۹.
- Ntaios G, Chatzinikolaou A, Saouli Z, Girtovitis F, Tsapanidou M, Kaiafa G, et al. Discrimination indices as screening tests for beta-thalassemic trait. *Ann Hematol* 2007;86(7):487-91.
- Beyan C, Kaptan K, Ifran A. Predictive value of discrimination indices in differential diagnosis of iron deficiency anemia and beta-thalassemia trait. *Eur J Haematol* 2007;78(6):524-6.

Evaluation of sensitivity and specificity of Kerman index I and II in screening beta thalassemia minor

Cohan N.¹(MS), Ramzi M.¹(MD)

¹Shiraz University of Medical Sciences, Hematology – Research Center

Abstract

Background and Objectives

Beta thalassemia minor is a common form of microcytic anemia. Although it needs no treatment, prenatal screening of beta thalassemia followed by medical counseling for prevention of birth of children with beta thalassemia major is important before marriage. The specific criterion for beta thalassemia minor diagnosis is the elevated level of Hb-A₂. Some discrimination indices helpful in detection of beta thalassemia minor were reported. The aim of this study was to define the sensitivity, specificity, and Youden's index for Kerman index I and II in screening of beta thalassemia minor.

Materials and Methods

A total of 82 patients with microcytic anemia (MCV < 80 fl) including 42 with beta thalassemia minor and 40 with iron deficiency anemia were selected. Differential values of Kerman index I and II were calculated; then, the sensitivity, specificity and Youden's index were evaluated.

Results

In screening of beta thalassemia trait, sensitivity, specificity, and Youden's index were observed to be 93%, 87%, and 80% for Kerman index I respectively; for Kerman index II these figures were calculated to be 76%, 90%, and 66% in order.

Conclusions

Although none of the discrimination indices showed complete sensitivity and specificity, but Kerman index I with higher sensitivity and specificity came out to be more valid in screening of beta thalassemia minor.

Key words: Beta thalassemia, Sensitivity and specificity, Erythrocyte indices.
SJIBTO 2008; 4(4): 297-302

Received: 5 Sep 2005

Accepted: 14 Nov 2007

Correspondence: Cohan N., Shiraz University of Medical Sciences, Hematology-Research Center.
P.O.Box: 7193711351, Shiraz, Iran. Tel: (+98711)6125617; Fax : (+98711)6125617
E-mail: cohannader@yahoo.com