

مقاله پژوهشی

بررسی شیوع عفونت ها در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک

حبیبه سادات شاکری^۱، محمدحسن جوکار^۲، فاریا جعفرزاده^۳، سجاد نور شفیع^{۴*}، سعید اخلاقی^۵^۱اندوکرینولوژیست، استادیار دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران^۲روماتولوژیست، دانشیار، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران^۳متخصص داخلی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی بجنورد، بجنورد، ایران^۴جراح عمومی، استادیار دانشگاه علوم پزشکی بجنورد، بجنورد، ایران^۵امار گر، مربی امار، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران^{*}نویسنده مسئول: دانشگاه علوم پزشکی خراسان شمالی، بجنورد، ایران

پست الکترونیک: Sadjad_sn@yahoo.com

وصول: ۹۲/۲/۱۴ اصلاح: ۹۲/۶/۴ پذیرش: ۹۲/۸/۱۳

چکیده

زمینه و هدف: بیماری لوپوس اریتماتوی سیستمیک یک بیماری مزمن است که تقریباً تمام ارگانهای بدن را درگیر می کند. کورتیکو استروئید ها و داروهای سرکوب ایمنی از درمانهای رایج است که همراه با عوارض فراوان بخصوص عفونت می باشد. در این مطالعه به بررسی شیوع و همچنین نوع عفونت با نوع درمان می پردازیم.

مواد و روش کار: در این مطالعه توصیفی - مقطعی ۹۴ بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتوی سیستمیک مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا در سال ۱۳۸۴ هجری شمسی به صورت تصادفی انتخاب و تحت نظر قرار گرفتند. این ۹۴ بیمار مراجعه کننده به بخش داخلی - روماتولوژی، به صورت تصادفی تحت معاینه و تستهای تشخیصی آزمایشگاهی قرار داده و مرحله فعالیت بیماری در آنها ارزیابی گردید. اطلاعات دارویی مرتبط با نوع و دوز مصرفی بیماران نیز ثبت گردید.

یافته ها: از این تعداد (۸۱ نفر) ۸۶/۲٪ زن و (۱۳ نفر) ۱۳/۸٪ مرد بودند. میانگین سنی در مجموع $28/12 \pm 9/4$ سال بود. از بیماران مورد مطالعه در ۳۴٪ (۳۲ نفر) تشخیص عفونت وجود داشت.

نتیجه گیری: شیوع عفونت در بیماران لوپوسی و الگوی شیوع پاتوژن، نوع پاتوژن و محل درگیری در بیماران مطابق با دیگر نقاط دنیاست. افزایش دوز استروئید با افزایش شیوع عفونت همراه می باشد.

واژه های کلیدی: لوپوس اریتماتوی سیستمیک، داروهای سرکوب ایمنی، عفونت

مقدمه

معمولاً در دهه دوم و یا سوم عمر بوده و متوسط سن شروع بیماری ۲۸ سالگی است. در بچه ها نسبت ابتلا مونث به مذکر ۳ به ۱ است. در سنین باروری این نسبت به حدود ۹ به ۱ می رسد و پس از یائسگی این نسبت همانند دوره قبل از بلوغ می گردد. بیشتر از ۸۰٪ موارد لوپوس در سن حاملگی گزارش شده است. میزان توزیع جنسی در دو گروه جنسی در سالهای کودکی و بعد از ۵۰ سالگی یکسان است. اگر چه مردها کمتر از زنان دچار لوپوس می شوند ولی بیماری در آنها خفیف تر نیست. اگر چه تمام نژادهای این بیماری حساس هستند ولی سیاهپوستان (۱ : ۲۵۰) شایعتر از سفیدپوستان (۱ :

لوپوس اریتماتوی سیستمیک یک علامت شاخص تنها ندارد، بلکه سندرم بالینی با علت ناشناخته است که جزو بیماریهای خود ایمنی محسوب گردیده و با التهاب و درگیری ارگانهای مختلف بدن، ناشی از آسیب آنتی بادیهایی که علیه هسته سلولها ایجاد شده، مشخص می گردد و عود و پیشرفتهای مکرر و سیستم عضلانی - اسکلتی، پوست، کلیه ها، قلب و ریه ها، سیستم عصبی مرکزی را به طور شایعی درگیر می نماید [۱،۲،۳،۴]

بروز لوپوس در زنان جوان شیوع بالاتری دارد. اگر چه لوپوس می تواند در هر سنی ایجاد شود، شروع بیماری

۱۰۰۰) درگیر می شوند. این بیماری احتمالا در مناطق شهری شایعتر از مناطق روستایی است [۵،۶]. آترواسکلروز یکی از علل مرگ دیر رس است. عفونت و نفريت از علل مهم مرگ و مير در همهٔ مراحل بیماری است [۵،۴]. ترومبوز ثانویه به سندرم فسفولیپید، کاردیت، پنومونی، پرفشاری عروق ریه، سکنه مغزی و قلبی و التهاب و عفونت مغز از موارد ابتلا شدید و مرگ هستند [۳].

اگرچه عوامل محیطی که باعث تشدید و برانگیختگی لوپوس می شوند، برخی از آنها چون نور خورشید (اشعه ماوراء بنفش) و برخی مواد مثل یونجه، داروها و برخی مواد شیمیایی و ویروسها عوامل هورمونی ژنتیک خود ایمنی دخیلند

عفونی یکی از علل اصلی ابتلا و مرگ (موریبیدیته و مورتالیتی) در بیماران مبتلا به لوپوس است. هر چند شایعترین عفونتها ناشی از ارگانیزم های تب زا مثل استافیلوکوک و اشريشيا کولی و پاتوژنهای باکتریایی غیر شایع و فرصت طلب، قارچها، ویروسها و پروتوزا را به خوبی توضیح داده شده اند و عفونتها معمولا چند ارگان بدن را درگیر کرده و معمولا چند میکروارگانیزم با هم علت عفونت بوده اند. الگو و خصوصیت بیماری لوپوس باعث اختلال و نقص درسیستم ایمنی شده واز طرفی درمانهای کورتیکواستروئیدی و دیگر عوامل سرکوب کننده ایمنی زمینه اینگونه ابتلا به عفونت را فراهم می آورند. در برخی مواقع تمایز فعال شدن بیماری لوپوس از ابتلاء به عفونت که باعث تشدید بیماری می شود مشکل شده است [۷-۱۳].

هدف اصلی از انجام این تحقیق بررسی شیوع عفونت در بیماران مبتلا به بیماری لوپوس بوده است با این حال اهداف فرعی نیز گنجانده شده است. این اهداف عبارتند از تعیین توزیع فراوانی بیماران از نظر سن، جنس تعیین شیوع عفونت در بیماران لوپوسی، تعیین توزیع فراوانی بیماران بر حسب نوع عفونت، محل عفونت، داروی مصرفی، میزان مصرف استروئید، تعیین توزیع فراوانی پیامد عفونت و ارتباط آن با محل عفونت، نوع عفونت و دوز مصرفی استروئید در بیماران لوپوس اریتمای سیستمیک که در طی یکسال در بیمارستان آموزشی امام

رضا (ع) زیر نظر دانشگاه علوم پزشکی مشهد صورت پذیرفت.

روش کار

در این مطالعه توصیفی - مقطعی ۹۴ بیمار مبتلا به لوپوس اریتماتوتی سیستمیک مراجعه کننده به بیمارستان امام رضا در سال ۱۳۸۴ ه.ش به صورت تصادفی انتخاب و تحت بررسی قرار گرفتند.

۹۴ بیمار مراجعه کننده به بخش داخلی - روماتولوژی، به صورت تصادفی تحت معاینه و تستهای تشخیصی آزمایشگاهی مرسوم برای ارزیابی بیماران لوپوسی (که در مقدمه به آن اشاره شد) قرار داده و مرحله فعالیت بیماری در آنها ارزیابی گردید. اطلاعات دارویی مرتبط با نوع و دوز مصرفی بیماران نیز ثبت گردید و دوز استروئید نیز در سه گروه با دوز کم (کمتر از ۱۵ میلی گرم روزانه) متوسط (بین ۳۰ - ۱۵ میلی گرم روزانه) و زیاد (بالتر از ۳۰ میلی گرم روزانه) تقسیم بندی گردید.

در کلیه بیماران فعالیت بیماری با شاخص (SLE Disease Activity Index) و تمام معیارهای بیماری لوپوس مورد بررسی قرار گرفت و اطلاعات جمع آوری گردید.

در توصیف مشاهدات از درصد فراوانی و نمودارها و شاخص های تمایل مرکزی و پراکندگی داده ها استفاده گردید و در موارد تحلیلی از آزمونهای مقایسه ای، آزمون کی دو مورد استفاده گردید. جهت تجزیه و تحلیل داده ها از نرم افزار SPSS ۱۱/۵ استفاده شد.

یافته ها

در مطالعه صورت گرفته ۹۴ بیمار تحت نظر گرفته شدند. از این تعداد (۸۱ نفر) ۸۶/۲٪ زن و (۱۳ نفر) ۱۳/۸٪ مرد بود. (نمودار ۱-۴) میانگین سنی $9/4 \pm$ ۲۸/۱۲ سال بود. کمترین سن ۱۴ سال و بیشترین ۵۱ ساله بود. تفاوت آماری در میانگین سنی در دو گروه جنسی وجود نداشت $PV = 0/2$ و $df = 92$ و $t = 1/2$ از بیماران مورد مطالعه در ۳۴٪ (۳۲ نفر) تشخیص عفونت وجود داشت. از نظر نوع عفونت در بیماران ۷۵٪ (۲۴ نفر) ابتلا به عفونت باکتریایی و بترتیب ۶/۳٪ (۲ نفر) به عفونت ویروسی، ۶/۲٪ (۲ نفر) باکتریال و ویروسی و ۶/۳٪ (۲ نفر) به عفونت باکتری و قارچی به

جدول ۱: معیارهای تشخیصی

راش گونه	اریتم ثابت، مسطح و یا برجسته بر روی گونه ها که معمولا شیارهای بینی - گونه را مبتلا نمی کند.
راش دیسکوئید	کلمه های ارتیماتر برجسته، پوسته های کراتوتیک و Follicules Plugging در ضایعات قدیمی اسکار آتروفیک ممکن است دیده شود.
حساسیت به نور	زخمهای دهانی و نازوفارنکس که معمولا بدون درد بوده و به وسیله پزشک تشخیص داده می شود.
زخمهای دهانی	آرتریت غیر مخرب که مفاصل محیطی را بیشتر درگیر کند و با تجمع مایع وتورم یا حساسیت مشخص شود.
آرتریت	پلوریت، پریکاردیت که به وسیله ECG یا فروتمان یا علائم افیوژن پریکارد ثابت شده باشد.
سروریت	پروتئینوری مداوم و بیش از ۰/۵ g/dl یا بیش از ۳ ⁺ در آزمایش ادرار یا سیلندرهای سلولی اعم از گلبولهای قرمز، میوگلوبین گرانولر توبرلر یا مخلوطی از آنها
عوارض کلیوی	تشنج یا سایکوز بدون علت دیگر
عوارض عصبی	آنمی همولیتیک یالکوپنی (کمتر از ۴۰۰۰ ml) یالنفوپنی (کمتر از ۱۵۰۰ ml) یا ترومبوسیتوپنی (کمتر از ۱۰۰۰۰۰ ml) بدون علت دارویی
عوارض خونی	سلول LE مثبت یا آنتی بادی ضد ds - DNA ، آنتی ژن اسمیت یا VDRL مثبت کاذب (آترکاردیولپین)
اختلال ایمنولوژیک	آنتی بادیهای ضد تیتیر غیر طبیعی آنتی بادیهای ضد هسته با روش ایمنوفلورسان یا روشهای معادل آن در هر زمان به شرط آنکه داروهایی که می توانند سندرم شبه لوپوس دارویی ایجاد کننده مصرف نشده باشد.
آنتی بادیهای ضد هسته	

جدول ۲: موارد ابتلا به عفونت و میزان روزانه مصرف استروئید طبق جدول زیر بود.

دوزاژ	ابتلا به عفونت	عدم ابتلا به عفونت	کل
دوزاژ کم	۱۱ (۰/۲۳/۴)	۳۶ (۰/۷۶/۶)	۴۷ (۰/۱۰۰)
دوزاژ متوسط	۴ (۰/۳۳/۳)	۸ (۰/۶۶/۷)	۱۲ (۰/۱۰۰)
دوزاژ زیاد	۵ (۰/۵۵/۶)	۴ (۰/۴۴/۴)	۹ (۰/۱۰۰)

طور همزمان مبتلا بودند. ابتلا به عفونت قارچی به تنهایی در ۳/۱ (۱ نفر) و عفونت قارچی و ویروسی همزمان نیز در ۳/۱ (۱ نفر) وجود داشت. بیشترین شیوع عفونت در سیستم ادراری با ۵۳/۱۲ (۱۷ نفر) و بقیه به ترتیب دستگاه تنفس تحتانی ۹/۳۷ (۳ نفر)، دستگاه گوارش ۶/۲۵ (۲ نفر)، پوست به تنهایی ۶/۲۵ (۲ نفر) گوارشی و پوست به طور

همزمان ۳/۱۲۵ (۱ نفر)، سیستم ادراری و پوست ۶/۲۵ (۲ نفر) و سیستم تنفسی تحتانی و ادراری ۳/۱۲۵ (۱ نفر)، عفونت قلب و عروق ۳/۱۲۵ (۱ نفر) و گوارش و تنفسی تحتانی ۳/۱۲۵ (۱ نفر)، دستگاه تنفسی فوقانی ۳/۱۲۵ (۱ نفر) سپسیس با درگیری دستگاه تنفسی تحتانی و ادراری به طور همزمان ۳/۱۲۵ (۱ نفر) وجود داشت. از ۲۱ نفر مبتلا به عفونت ادراری، در

۷۶/۶٪ (۱۴ مورد) نتیجه کشت ادراری به نفع Ecoli بود. ۱۴/۲٪ (۳ مورد) استافیلوکوک اپیدرمیس و ۹/۵٪ (۲ مورد) براساس پاسخ درمانی و علائم بالینی بیماری، عفونت باکتریال شناخته شد. از ۶ نفر مبتلا به عفونت تنفس تحتانی یک نفر سل ریوی داشت. در تمام موارد عفونت دستگاه گوارش جرم پاتوژن کاندیدا (علائم برفک دهان) بودند. عامل عفونت پوست در ۴ مورد هرپس لبیال و در ۱ مورد زونا توراسیک بود. جرم جدا شده در عفونت قلب و عروق استافیلوکوک اورئوس بود فراوانی نوعی داروی مصرفی در بیماران ۴۰/۴٪ (۳۸ نفر) استروئید، ۱۸/۱٪ (۱۷ نفر) استروئید و متوترکسات در ۷/۴٪ (۷ نفر) استروئید و ایموران ۳/۴٪ (۴ نفر) استروئید و سیکلوفسفامید ۱/۲٪ (۲ نفر) سیکلوفسفامید به تنهایی و ۱/۱٪ (یک نفر) مورد متوترکسات به تنهایی در ۱/۱٪ (یک نفر) به ترتیب استروئید علاوه بر ایموران و سیکلوفسفامید و در ۱/۱٪ (یک نفر) استروئید علاوه بر سیکلوفسفامید متوترکسات مصرف می شد در ۲۰/۲٪ (۱۹ نفر) هیچکدام از دو گروه دارویی استروئید یا سایتوتوکسیک را مصرف نمی کردند و در ۳/۴٪ (۴ نفر) نام داروی مصرفی را نمی دانستند. در بیماران مبتلا به عفونت، نتیجه درمان در ۸۷/۵٪ (۲۸ نفر) بهبودی و در ۱۲/۵٪ (۴ نفر) مورتالیتی وجود داشت. (جدول ۲) رابطه ای بین دوز مصرفی استروئید و میزان عفونت وجود داشت به این معنا که با افزایش دوز مصرفی ابتلا به عفونت افزایش می یافت. $PV = 0.02$ و $df=2$ و $X^2 = 7.6$ و فراوانی بیشتر عفونت در بیماران مبتلا و تحت درمان با دوز بالای استروئید بود.

موارد مرگ و میر رخ داده در بیماران عفونتهای ادراری همراه با درگیری سیستم تنفسی تحتانی، پوست بود. یک مورد سپسیس (عفونت ادراری + تنفسی سیستم تحتانی) بود. در تمام موارد عامل عفونت باکتریایی بود. در یک مورد سل ریوی وجود داشت. در دو گروه مراجعه کننده با ابتلا به عفونت و عدم ابتلا به عفونت میانگین شاخص فعالیت بیماری لوپوس مقایسه گردید که تفاوت چشمگیر آماری وجود نداشت ($PV=0.02$ و $df=60$ و $t=1.2$). هیچ رابطه ای بین دوز مصرفی استروئید و نوع

عفونت وجود نداشت ($PV = 0.52$ و $df=8$ و $X^2 = 7.06$).

بحث

در بیماران مراجعه کننده شیوع عفونت ۳۴٪ تعیین گردید در حالی که این میزان در سایر مطالعات قریب به ۶۰ - ۵۰٪ می باشد [۹، ۵، ۲، ۱۰]. در بیماران مورد بررسی، برتری جنسی در مبتلایان با خانمها بود و نسبت زن به مرد ۶/۲ بود که مطابق با دیگر نقاط دنیاست و میانگین سنی در مبتلایان ۲۸ سال بود که این میانگین سنی در سایر مطالعات نیز بدست آمده بود [۵، ۲، ۱]. از نظر توزیع سنی نیز بیماران، نزدیک به ۴۰٪ بیماران در محدوده سنی ۲۱ تا ۳۰ سال قرار داشتند.

بیشترین نوع پاتوژن عفونت را در بیماران با ارگاناسم های پاتوژن باکتریایی بودند که این آمار دور از انتظار نبود [۵، ۲]. که در عفونتهای ادراری، ۷۶/۶٪ Ecoli و در ۱۴/۲٪ استافیلوکوک اپیدرمیس جدا شد.

درگیری سیستم مجاری ادراری و عفونت این ناحیه آناتومیک از شایعترین نقاط درگیر در بیماران لوپوسی بود که در دیگر مطالعات نیز این یافته حاصل گردیده بود [۲، ۳، ۴، ۶]. نفروپاتی در بیماران لوپوسی و علائم نفروپاتی از جمله پروتئین اوری، کاست و همآچوری و حساسیت این ارگان بعد از ایجاد نفروپاتی در ابتلاء به عفونت از مهمترین دلایل این شیوع می باشد. اگر چه سیستم و مجاری تنفسی تحتانی نیز از دیگر موارد شایع عفونت در این بیماران بود و دیگر نقاط نیز به درجاتی درگیر بودند.

در مطالعه صورت گرفته بین میزان دوز مصرفی کورتون با عفونت رابطه وجود داشت نظیر سایر مطالعات در نقاط دیگر، افزایش دوز مصرفی کورتون با افزایش خطر عفونت همراه بوده است [۴، ۶، ۷، ۱۰]. در بیمارانی که مرگ اتفاق افتاده بود در ۳ مورد (از ۴ مورد) داروی بیماران قطع شده بود و هیچ دارویی از دو دسته دارویی ذکر شده (استروئید - سایتوتوکسیک) مصرف نمی کردند ولی ممکن بود داروی دیگری نظیر کلروکین مصرف میکردند که جزء هیچکدام از دو دسته داروی ثبت شده نبود) و در یک مورد دیگر استروئید با دوز بالا مصرف می کردند. به نظر می رسد عدم کنترل دارویی بیماری به همراه شعله ور

نقاط دنیاست. افزایش دوز استروئید با افزایش شیوع عفونت همراه می باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از دانشگاه علوم پزشکی مشهد بابت حمایت مالی از طرح ۱۸۲۹-ت که منجر به این مقاله شده است تقدیر و تشکر می نماید.

شدن این بیماری هر دو علت مرگ و میر روی داده در بیماران بوده است.

نتیجه گیری

شیوع عفونت در بیماران لوپوسی و الگوی شیوع پاتوژن، نوع پاتوژن و محل درگیری در بیماران مطابق با دیگر

References

1. Isenberg DA, Tlorfall AC, Systemic Lupus Erythematosus In: Isenberg DA "et al", editors, Oxford Text Book of Rheumatology, New York: Oxford University Press; 1993. pp.734-743.
2. Wallace DJ, Dubois EL, Definition, classification and epidemiology of Systemic lupus Erythematosus, In: Dubois EL, "et al", editors, Dubois lupus erythematosus, Philadelphia: Lea & Febiger; 1995. pp.20-32.
3. Cotran RS, Kumar V, Rubbins SL, Disease of immunity, In: Kumar v, "et al", editors, Rubbins Pathologic basis of disease, Philadelphia: W.B. saunders: 1999. pp.185-259.
4. Kim WU, Min JK, Lee SH, Park SH, Cho CS, Kim HY, Causes of death in Korean patients With systemic lupus erythematosus: a single Centre retrospective study, Clin Exp Rheumato 1999; 17(3):539-45.
5. Edworthy S.M, Clinical presentation of Systemic Lupus Erythematosus, In: Keley WN, "Et al", Editors. Text Book of Rheumatology, Philadelphia: W.B. Saunders; 2001. pp.1105-1143.
6. Uramoto KM, Michet CJ, Thumboo J, "et al", Trends in the incidence and mortality of systemic lupus erythematosus, 1950-1992, Arthritis Rheum 1999 Jan; 42(1): 46-50
7. Hahn BH, Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus, In: Keley WN, "et al", editors, Text Book of Rheumatology, Philadelphia: W.B.Saunders; 2001. pp.1089-1104.
8. West SG, Emlen W, Wener MH, Kotzin BL, Lupus erythematosus: a 10-year prospective study on the value of diagnostic tests, Am J Med 1995 Aug; 99(2): 153-63
9. Bruyn GA, Controversies in lupus: nervous system involvement, Ann Rheum Dis 1995 Mar; 54(3): 159-67.
10. Calabrese LV, Stern TA, Neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus, Psychosomatics 1995 Jul-Aug; 36(4): 344-59
11. Futrell N, Inflammatory vascular disorders: diagnosis and treatment in ischemic stroke, Curr Opin Neurol 1995 Feb; 8(1): 55-61.
12. Roldan CA, Shively BK, Crawford MH, An echocardiographic study of valvular heart disease associated with systemic lupus erythematosus, N Engl J Med 1996 Nov 7; 335(19): 1424-30
13. Clark RA, Kimbeall HR, Decker JL, Neutrophil chemotaxis in systemic lupus erythematosus, Ann Rheum Dis 1974; 33(1): 167-172

Original Article

Evaluation the incidence of infections in patients with systemic lupus erythematosus

sadat shakeri H¹, jokar MH², jafarzade F³, noorshafiee S^{4*}, akhlaghi S⁵

¹endocrinologist, assistant professor of internal medicine, North Khorasan university of medical sciences, bojnurd, Iran

² rheumatologist, associated professor of Mashhad university of medical sciences, Mashhad, Iran

³internist, Assistant professor , North Khorasan university of medical sciences, bojnurd, Iran

⁴assistant professor of general surgery, North Khorasan university of medical sciences, bojnurd, Iran

⁵epidemiologist, Mashhad University of medical sciences, Mashhad, Iran

***Corresponding Author:** ,
North Khorasan university of
medical sciences, bojnurd ,Iran
Email: Sadjad_sn@yahoo.com

Abstract

Background & Objectives: systemic lupus erythematosus is a chronic disease that involves most body organs. Corticosteroids and other immunosuppressant drugs are used in treatment with wide range of adverse effect especially infections. In this study we aimed to assess the incidence and prevalence of infections and type of infections in these groups of patients.

Material & Methods: 98 patients enrolled in this cross-sectional descriptive study in 2007 that admitted in Imam Reza hospital, Mashhad University of Medical Sciences, Iran. They were selected randomly and supervised annually. They underwent clinical and Para clinical exams and stage of the disease were identified. Drugs information and their dose were recorded.

Results: 81 patients were female (86.2%) and 13 patients were male. Mean age was 28.12 ± 9.4 .

32 patients had infections during surveillance.

Conclusion: The incidence of infections, its patterns and type of pathogens were the same as other areas worldwide. Increasing in immunosuppressant dosage would lead to higher rate on infections.

Key words: systemic lupus erythematosus, corticosteroids, infection

Submitted:4 May 2013

Revised:26 Aug 2013

Accepted:4 Nov 2013