

گزارش مورد

تب راجعه در بیمار مبتلا به اسفروسیتوز ارثی: گزارش یک مورد

دکتر بهناز خدابخشی^۱، دکتر مونا تفرشی*^۲، دکتر سروش امین الشریعه نجفی^۲

۱- دانشیار گروه بیماری‌های عفونی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان. ۲- پزشک عمومی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان.

چکیده

بورلیوزیس یا تب راجعه از دسته بیماری‌های اسپیروکتی است که توسط گونه‌های مختلف بورلیا ایجاد می‌شود. این بیماری با حملات راجعه تب و لرز واسپیروکتی مشخص می‌گردد و می‌تواند باعث انتشار و درگیری ارگان‌های متعدد و حتی مرگ گردد. بیمار معرفی شده در این مقاله مردی ۲۳ ساله با اسفروسیتوز ارثی است که با تب و لرز تکان‌دهنده و درد شکم از یک هفته قبل از بستری مراجعه نمود. در اسمیر خون محیطی بیمار در نوبت سوم اسپیروکت مشاهده شد و تشخیص بورلیوز داده شد و بعد از یک هفته درمان با داکسی‌سیکلین خوراکی با حال عمومی خوب ترخیص گردید. همراهی بورلیوزیس با همولیز زمینه‌ای در این بیمار منجر به ایجاد تظاهرات بالینی گمراه کننده گردید.

کلید واژه‌ها: تب راجعه، بورلیا، اسفروسیتوز ارثی

* نویسنده مسؤول: مونا تفرشی، پست الکترونیکی tafreshi.mona@gmail.com

نشانی: گرگان، مرکز آموزشی - درمانی ۵ آذر، بخش عفونی، تلفن ۰۱۷۱-۲۲۲۰۵۶۱، نمابر ۲۲۲۸۳۶۳

وصول مقاله: ۹۲/۵/۱۵، اصلاح نهایی: ۹۲/۷/۲۷، پذیرش مقاله: ۹۲/۹/۱۸

مقدمه

اسفروسیتوز ارثی شایع‌ترین علت کم‌خونی همولیتیک بوده و به علت نقص ژنتیکی در یکی از پروتئین‌های غشایی گلبول‌های قرمز ایجاد می‌شود. به علت ضایعات مولکولی زمینه‌ای متفاوت طیف شدت علائم بالینی نیز از همولیز خفیف تا شدید متغیر است (۴). مورد حاضر به دلیل ارایه یک نمونه بیمار مبتلا به اسفروسیتوز ارثی با ابتلای همزمان به بیماری بورلیوزیس با توجه به شیوع کم آن در استان گلستان و تظاهرات بالینی گمراه کننده ناشی از همراهی با بیماری زمینه‌ای گزارش شده است.

معرفی بیمار

بیمار مردی ۲۳ ساله، کشاورز از قومیت فارس و ساکن روستا بود که به صورت سرپایی به علت تب و لرز تکان‌دهنده متناوب به همراه درد شکم طی یک هفته اخیر به مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان در سال ۱۳۹۲ مراجعه نمود. درد شکم بیمار ماهیت کرامپی داشت و بیشتر در لوب فوقانی چپ شکم بود. بیمار از آرترالژی در ناحیه مچ دست راست، سردرد، خستگی، کاهش اشتها و تهوع نیز شاکی بود. هیچگونه شکایت از وجود علائم ادراری و تغییر رنگ ادرار، تغییر وضعیت اجابت مزاج، علائم تنفسی و خارش و ضایعات پوستی جدید ذکر نکرد. وی سابقه اسفروسیتوز ارثی را از دوران کودکی ذکر نمود که در خواهر، برادر و مادر بیمار نیز وجود

تب راجعه نوعی بیماری اسپیروکتی است و توسط گونه‌های مختلف بورلیا ایجاد می‌شود. مشخصه بالینی تب راجعه دو یا بیشتر از دو حمله تب و لرز تکان‌دهنده به همراه وجود علائم سیستمیک مانند سردرد و میالژی است. تب بیمار با دوره‌های بهبودی نیز جایگزین می‌شود (۱). سایر علائم غیراختصاصی همراه شامل علائم گوارشی چون درد شکم، تهوع، اسهال، هپاتواسپلنومگالی حساس در لمس، علائم چشمی به صورت حساسیت به نور، اسکلرای ایکتریک، راش پوستی به صورت پتشی، علائم قلبی ریوی و علائم نورولوژیک است (۲).

تب راجعه دو نوع اپیدمیولوژیک دارد. یک نوع تب راجعه اپیدمیک یا نوع شپشی است که در شرایطی مانند جنگ و قحطی و بیشتر در فصول سرد سال ایجاد می‌گردد و عامل آن بورلیا رکورنتیس است. در این شکل بیماری مخزن تنها انسان است. نوع دیگر تب راجعه آندمیک یا نوع کنه‌ای است که به صورت موارد تک‌گیر بوده و بیشتر در فصل بهار و تابستان مشاهده می‌شود و با عودهای مکرر نیز همراه است (۱). در منطقه خاورمیانه و از جمله ایران نوع بورلیا پرسیکا عامل عمده تب‌های راجعه کنه‌ای بوده و مخزن آن نیز کنه‌های نرم و جوندگان هستند (۳).

دکتر بهناز خدابخشی و همکاران / ۱۳۷

(۲). سایر آزمایشات شامل رتیکولوسیتوز ۵/۸ درصد؛
nRBC (nucleated red blood cell) ۱ درصد؛
RDW (red blood cell distribution width) ۱۸/۴ درصد؛
G6PD (sufficient, Hams test) منفی؛ کومیس مستقیم منفی؛
سدیم ۱۳۶ mEq/L، پتاسیم ۴/۴ mEq/L و آزمایش ادرار طبیعی بود.

با توجه به اسپلنومگالی بیمار سونوگرافی کامل شکم و لگن انجام شد. اسپلنومگالی به ابعاد ۸×۲۴ سانتی متر، ورید طحالی به قطر ۹ میلی متر، هپاتومگالی متوسط با ارتفاع ۱۷۰ میلی متر در خط مید کلاویکولر، ورید پورت به قطر ۱۲ میلی متر و فاقد ترومبوز وریدی گزارش شد. کیسه صفرا فاقد سنگ و سایر موارد نیز در سونوگرافی شکم و لگن طبیعی بود و علت اتساع وریدی نیز به علت اسپلنومگالی ذکر گردید؛ ولی با این حال سونوگرافی داپلر نیز برای رد افزایش فشارخون ورید پورت انجام گردید و در آن شواهدی از افزایش فشارخون ورید پورت دیده نشد. به دلیل سابقه تب و لرز، اسمیر خون محیطی از نظر مالاریا و بورلیا و برای رد هپاتیت حاد و ویروسی آزمایشات سرولوژی مربوط به هپاتیت A، B و C در روز اول بستری در خواست شد. با توجه به وجود کم خونی دوواحد پک سل نیز تزریق گردید و هموگلوبین بیمار به ۷/۸ رسید. با وجود آنتی بیوتیک درمانی تب و لرز تکان دهنده و متناوب بیمار

داشت. بیمار سابقه اعتیاد و مصرف سیگار نداشت. طبق گفته بیمار حدود سه روز قبل از شروع بیماری به ناحیه کوهستانی در اطراف روستای خود مراجعه کرده بود.

درجه حرارت بیمار ۳۹ درجه سانتی گراد، تعداد ضربان قلب ۹۶ بار در دقیقه، تعداد تنفس ۲۰ بار در دقیقه و فشارخون ۱۱۰/۷۰ میلی متر جیوه داشت. در معاینات بالینی اولیه ایکتر ژنرالیزه دیده شد. هیچگونه ضایعه پوستی و آثار گزش مشاهده نشد. معاینات دهان، گوش و حلق و بینی طبیعی بود. هیچگونه لنفادنوپاتی دیده نشد. در معاینه قفسه سینه رترکشن و دیسترس تنفسی نداشت و سماع ریه نیز پاک بود. سماع قلب طبیعی بود و صدای اضافه شنیده نشد. نبض عروق محیطی پر و منظم و قریه بود. در معاینه شکم اسپلنومگالی قابل توجه که تا پایین ناف کشیده بود و تندر نس در لوب فوقانی چپ شکم یافت شد. هپاتومگالی دیده نشد. معاینات اعصاب و مفاصل طبیعی بود. با توجه به وجود تب و لرز تکان دهنده و درد شکم و ایکتر بیمار با تشخیص احتمالی عفونت خون و همولیز برای ارزیابی های بیشتر بستری گردید. برای بیمار کلیندامایسین (۶۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت)، جنتامایسین (۸۰ میلی گرم هر ۸ ساعت) و سفتریاکسون (۲ گرم هر ۱۲ ساعت) به مدت ۴ روز تجویز گردید.

در زمان بستری آزمایشات لازم درخواست شد (جدول های

جدول ۱: نتایج آزمایشات بیمار طی مدت بستری

نتیجه	مقدار طبیعی
اسپاراتات امینوترانسفراز (IU/L) ۳۱	کمتر از ۴۱ (IU/L)
الانین امینوترانسفراز (IU/L) ۱۴	کمتر از ۴۱ (IU/L)
الکالین فسفاتاز (IU/L) ۱۳۴	۳۶۰-۷۰ (IU/L)
لاکتات دهیدروژناز (IU/L) ۱۱۳۷	۴۸-۱۵۰ (IU/L)
بیلی روبین توتال (IU/L) ۶/۵۴	کمتر از ۱/۲ (IU/L)
بیلی روبین مستقیم (IU/L) ۰/۴۷	کمتر از ۰/۴ (IU/L)
هاپتوگلوبولین (IU/L) ۰/۲۴۷	کمتر از ۱/۵۳-۰/۳۳ (IU/L)

جدول ۲: نتایج آزمایشات حین بستری و هنگام ترخیص بیمار

بدو ورد	هنگام ترخیص
۳۳۰۰۱	۹۶۰۰۲
۲/۲۴۳	۳/۹۹
۶/۱	۱۰/۲
۱۷/۷	۳۲/۴
۷۹/۰۲	۸۱/۲
۲۷/۲۳	۲۵/۵
۳۵	۳۱/۴
۱۴۷۰۰۰	۲۸۶۰۰۰
۱۵۶	۱۲۵
۲۱	۱۵
۱/۲	۱/۱
۱۳	۱۹

گلوبول های سفید بدو ورود به تفکیک: نوتروفیل: ۷۰ درصد، لنفوسیت: ۲۷ درصد، مونوسیت: ۱ درصد، باندسل: ۲ درصد
گلوبول های سفید هنگام ترخیص به تفکیک: نوتروفیل: ۷۸ درصد، لنفوسیت: ۱۸ درصد، مونوسیت: ۲ درصد، انوزینوفیل: ۲ درصد
لام خون محیطی: انیزوسیتوز: +۳، اوالوسیتوز: +، اسفروسیتوز: +

همچنان طی مدت بستری ادامه داشت. کشت ادرار و خون نیز در روز سوم بستری منفی گزارش گردید. در نهایت در روز سوم بستری اسمیر خون محیطی با رنگ آمیزی گیمسا از نظر وجود اسپروکت بورلیا مثبت گزارش شد و بیمار با تشخیص بورلیوزیس تحت درمان با داکسی سیکلین (۱۰۰ میلی گرم دوبار در روز) به مدت ۱۴ روز قرار گرفت و با توجه به تشخیص داده شده سایر آنتی بیوتیک ها نیز برای بیمار متوقف گردید. در روز چهارم بستری نتایج آزمایشات سرولوژی هپاتیت نیز منفی گزارش گردید. بعد از شروع داکسی سیکلین خوراکی تب بیمار متوقف گردید و ایکنتر نیز کاهش یافت. نتایج آخرین آزمایشات حین بستری بیمار در جدول ۲ آمده است. در نهایت بیمار در روز ششم بستری و بعد از سه روز قطع تب و با حال عمومی خوب و با دستور دارویی داکسی سیکلین و توصیه به مراجعه سرپایی یک هفته بعد، ترخیص گردید.

بحث

بیمار معرفی شده در این گزارش دچار حملات متعدد تب و لرز تکان دهنده طی یک هفته اخیر بود و مورد مشابه در اطرافیان او دیده نشد و از نظر بهداشتی نیز در وضعیت مناسبی قرار داشت. لذا تب راجعه بیمار گزارش شده بیشتر با نوع کنه ای مطابقت دارد. کنه های نرم در تمامی قسمت های مناطق مسکونی اعم از محل نگهداری دام و طیور و مناطق با شرایط گرم و رطوبتی می توانند زندگی نمایند (۳). از آنجا که بیمار سابقه سفر به منطقه کوهستانی جنگلی را سه روز قبل از شروع علائم داشته؛ بعد از تایید تشخیص بورلیوزیس، شک به وجود عامل بیماری زا در منطقه مذکور ایجاد شد. بیمار نیز وجود کنه در منطقه مذکور را تایید نمود. اگرچه سابقه ای از گزش را به خاطر نمی آورد. لازم به ذکر است تب راجعه به جز مناطق محدودی از جنوب غربی اقیانوس کبیر در تمام دنیا مشاهده می شوند. براساس مطالعه معصومی و همکاران روی آمار تب راجعه در کشور طی سال های ۱۹۹۷ تا ۲۰۰۶ استان اردبیل مقام اول را از نظر آمار عفونت با تب راجعه در ایران داشت و به دنبال آن استان های همدان، زنجان، کردستان و قزوین در مقام های بعدی قرار داشتند (۵).

در بیمار ما سردرد، میالژی، آرترالژی میچ دست راست، درد لوب فوقانی چپ شکم، اسپلنومگالی قابل توجه، هپاتومگالی، تهوع و ایکنتر وجود داشت و اسهال، علائم پوستی و قلبی ریوی و علائم عصبی دیده نشد.

ادبی و همکاران در بابل به معرفی یک خانم ۲۲ ساله با اریتم مزمن مهاجر در پای راست با شروع از سه ماه قبل از مراجعه پرداختند. در حالی که سایر معاینات بیمار طبیعی بود. در شرح حال دقیق تر بیمار گزش کنه در جنگل سه هفته قبل از بروز ضایعات ذکر گردید. در آزمایشات سرولوژیک بیمار بورلیا بورگدوفری به روش

الایزا گزارش گردید و تشخیص لایم برای بیمار داده شد (۶). توانایی ثانی و همکاران نیز در مشهد به معرفی یک بیمار با تابلوی بالینی مننژیت و حملات مکرر تب و لرز پرداختند که طرح مننژیت آسپتیک در بزل مایع نخاعی داشت و در نوبت سوم اسمیر خون محیطی اسپروکت گزارش گردید و تشخیص نوربورلیوز در جریان تب راجعه برای بیمار داده شد (۱). یافته های آزمایشگاهی نیز در تب راجعه غیراختصاصی است. در مطالعه عرشی و همکاران در سال ۲۰۰۲ در اردبیل، نتایج آزمایشگاهی شایع تب راجعه آنمی، رتیکولوسیتوز و افزایش ESR ذکر گردید. اگرچه ممکن است لکوپنی و ترومبوسیتوپنی نیز در طی حملات کریز دیده شود (۷). در نتایج آزمایشات بیمار ما نیز کم خونی و رتیکولوسیتوز مشاهده شد و لکوپنی مشاهده شده در بیمار ما در روز اول نیز می تواند ناشی از گرفتن نمونه خون در طی حمله کریز بیمار باشد. در تب راجعه گاهی مشابه هپاتیت ها افزایش آنزیم های کبدی مشاهده می شود (۸) که در بیمار ما نیز دیده شد.

تشخیص اسفروسیتوز ارثی بر مبنای وجود سابقه خانوادگی مثبت به همراه یافته های بالینی (ایکنتر و اسپلنومگالی) در کنار نتایج آزمایشگاهی مرتبط شامل کاهش هموگلوبین، کاهش MCV، افزایش MCHC، افزایش RDW و وجود رتیکولوسیتوز به همراه وجود اسفروسیت در لام خون محیطی است. ضرورت نیاز به تست های تشخیصی اضافه تر تنها در صورتی است که در بیماری کرایتریای ذکر شده به طور کامل وجود نداشته باشد. برای مثال الگوی ارثی واضح بیماری در خانواده دیده نشود (۴). اگرچه در بیمار گزارش شده تمامی کرایتریای فوق دیده شد؛ با این وجود تست شکندگی اسمزی نیز درخواست گردید که نتیجه آن نیز مثبت اعلام گردید و تشخیص اسفروسیتوز را در این بیمار تایید نمود. باید توجه داشت که تست آزمایشگاهی توصیه شده برای تایید تشخیص اسفروسیتوز براساس مطالعات اخیر، binding test و یا تست کرایو همولیز است (۴). مطالعه Cynober و همکاران در سال ۱۹۹۶ نشان داد که تست شکندگی اسمزی منفی تشخیص اسفروسیتوز را رد نمی کند و در ۱۵ درصد موارد بیماران مطالعه مذکور، حتی بعد از انکوباسیون نیز نتایج منفی گزارش گردید. علل منفی کاذب عبارت از وجود کم خونی فقر آهن، زردی انسدادی و همچنین فاز بهبودی کریزهای آپلاستیک است (۹).

باید توجه داشت علائم همولیز در موارد ابتلا به تب راجعه نیز وجود دارد و چه بسا همزمانی این دو در بیمار گزارش شده؛ منجر به تشدید همولیز زمینه ای شده باشد. در واقع اکثر علائم بالینی ناشی از تب راجعه در این بیمار با علائم بالینی ناشی از همولیز زمینه ای همچون ایکنتر، اسپلنومگالی و کم خونی همپوشانی بسیاری داشت. از سوی دیگر در موارد همولیز شدید نیز ممکن است تب ایجاد شود و

راجعه شپشی نیز درمان موثر دوز منفرد تتراسیکلین و یا اریترومایسین است (۱۲). واکنش جارش هر گزهایمر همراه با لرز شدید، افزایش درجه حرارت بیمار، لکونی و ابتدا هیپرتانسیون و سپس هیپوتانسیون است که می تواند ظرف ۲ ساعت از شروع درمان آنتی بیوتیکی، آغاز شده و مقارن با از بین رفتن اسپروکتی برطرف شود (۴). خوشبختانه در بیمار ما با وجود شروع درمان اولیه با آنتی بیوتیک واکنش مذکور رخ نداد. در نهایت بیمار مذکور بعد از تایید تشخیص بوریوز در لام خون محیطی و یک هفته بعد از شروع درمان با داکسی سیکلین، با قطع تب و کاهش ایکنتر و حال عمومی خوب ترخیص گردید.

نتیجه گیری

همراهی بوریوزیس با همولیز زمینه ای در بیمار گزارش شده منجر به ایجاد تظاهرات بالینی گمراه کننده گردید. لذا بایستی به وجود بوریوزیس در استان گلستان توجه نمود و بررسی های بیشتر اپیدمیولوژیک با هدف کشف مناطق آلوده و پایه ریزی روش های پیشگیری از آن انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از همکاری صمیمانه کارکنان بخش عفونی مرکز آموزشی درمانی ۵ آذر گرگان تشکر می نمایم.

References

1. Tavanaei Sani A, Bojdi A, Rastegari S, Keramati MR. [Neuroborreliosis during relapsing fever and a case report]. Med J Mashad Univ Med Sci. 2007; 50(96): 235-40. [Article in Persian]
2. Dworkin MS, Anderson DE Jr, Schwan TG, Shoemaker PC, Banerjee SN, Kassen BO, et al. Tick-borne relapsing fever in the northwestern United States and southwestern Canada. Clin Infect Dis. 1998 Jan;26(1):122-31.
3. Aghighi Z, Assmar M, Piazak N, Javadian E, Rashti MS, Kia E, et al. [Distribution of Soft Ticks and Their Natural Infection with Borrelia in a Focus of Relapsing Fever in Iran]. Iran J Arthropod Borne Dis. 2007;1(2):14-8. [Article in Persian]
4. Bolton-Maggs PH, Langer JC, Iolascon A, Tittensor P, King MJ; General Haematology Task Force of the British Committee for Standards in Haematology. Guidelines for the diagnosis and management of hereditary spherocytosis--2011 update. Br J Haematol. 2012 Jan;156(1):37-49.
5. Masoumi Asl H, Goya MM, Vatandoost H, Zahraei SM, Mafi M, Asmar M, et al. The epidemiology of tick-borne relapsing fever in Iran during 1997-2006. Travel Med Infect Dis. 2009 May;7(3):160-4.
6. Adabi M, Firoozjahi AR, Ghasemi M. Report of a case of Lyme disease in Mazandaran. Iran J Dermatol. 2004; 29(8): 21-5.

همچنین باکتری می گرم منفی نیز در بیماران دچار همولیز شایع است (۱۰). بنابراین در ابتدا ظن بالینی به سمت پروسه های تشدید کننده همولیز و سپس کشیده شد و درمان آنتی بیوتیکی برای بیمار آغاز گردید؛ ولی با این وجود با توجه به وجود تب های نوبه ای متناوب و لرز تکان دهنده تشخیص های افتراقی مهم همچون تب راجعه و مالاریا از نظر دور نماند و لام خون محیطی در چندین نوبت طی تب ارسال گردید. باید توجه داشت تشخیص قطعی تب راجعه براساس نشان دادن بوریلیا در خون محیطی بیماران تب دار است و در صورتی که گسترش خون محیطی در هنگام تب تهیه و با رنگ آمیزی گیمسا و یا میکروسکوپ زمینه سیاه بررسی گردد؛ در ۷۰ درصد موارد تشخیص بوریلیا با موفقیت همراه است. بایستی توجه داشت که امتحانات مکرر در فواصل بدون تب عموماً ناموفق خواهد بود (۱۱). در بیمار ما نیز در نهایت اسپروکت در لام خون محیطی رنگ آمیزی شده به روش گیمسا مشاهده شد و تشخیص بوریوزیس برای وی قطعی گردید.

داروی انتخابی برای درمان تب بازگرد کنه ای تتراسیکلین ۵۰۰ میلی گرم هر ۶ ساعت به مدت ده روز و یا داکسی سیکلین ۱۰۰ میلی گرم هر ۱۲ ساعت به مدت ۱۰ روز است. در زنان باردار و کودکان نیز داروی موثر اریترومایسین است. در موارد وجود تب

7. Arshi Sh, Majidpour A, Sadeghi H, Emdadi D, Asmar M, Derakhshan MH. [Relapsing fever in Ardabil, a northwestern province of IRAN]. Arch Iran Med. 2002;5(3):141-5. [Article in Persian]
8. Cadavid D, Barbour AG. Neuroborreliosis during relapsing fever: review of the clinical manifestations, pathology, and treatment of infections in humans and experimental animals. Clin Infect Dis. 1998 Jan;26(1):151-64.
9. Cynober T, Mohandas N, Tchernia G. Red cell abnormalities in hereditary spherocytosis: relevance to diagnosis and understanding of the variable expression of clinical severity. J Lab Clin Med. 1996 Sep;128(3):259-69.
10. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas and Bennett's principles and practice of infectious diseases. 7th. Philadelphia: Churchill Livingstone. 2010; pp:34-50.
11. Naderi HR. [A rare case of vivax malaria and Borrelia coinfection]. Med J Mashad Univ Med Sci. 2004, 47 (83):106-109. [Article in Persian]
12. Cherry JK. The prevention and treatment of tick-borne relapsing fever with special reference to aureomycin and terramycin. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1955 Nov;49(6):563-73.

Case Report

Recurrent fever in a patient with hereditary spherocytosis: A case report

Khodabakhshi B (M.D)¹, Tafreshi M (M.D)*², Aminolsharieh Najafi S (M.D)²

¹Associate Professor, Department of Infectious Diseases, Golestan University of Medical Science, Gorgan, Iran.

²General Physician, Golestan University of Medical Science, Gorgan, Iran.

Abstract

Borreliosis or recurrent fever is a spirochete disease which is caused by various species of borrelia and characterized by recurrent episodes of fever, chills and spirochetemia that could lead to multiple organ involvement and even death. In this case report, a 23 years old man was presented with shaking chills, fever and abdominal pain from a week before hospital admission. Borrelia was confirmed following observation of Spirochete in peripheral blood smear. The patient was treated with doxycycline orally and one week after treatment discharged with a good general condition. Coincidence of borreliosis with underlying haemolysis in this patient was misled clinical presentation.

Keywords: Recurrent fever, Borrelia, Hereditary spherocytosis

* **Corresponding Author:** Tafreshi M, E-mail: tafreshi.mona@gmail.com

Received 6 Aug 2013

Revised 19 Oct 2013

Accepted 9 Dec 2013