

اختلالات عملکرد تیروئید و آنتیبادی‌های ضد تیروئید در مبتلایان به ویتیلیگو در ایران

چکیده

زمینه و هدف: ویتیلیگو، شایعترین اختلال پیگمانتسیون پوست است که علت دقیق آن نامشخص است. در مطالعات گوناگون، همراهی اختلالات مختلف خود اینمی از جمله اختلالات تیروئید با این بیماری گزارش شده است. هدف از این مطالعه، بررسی میزان اختلالات عملکرد تیروئید و کمکاری پاراتیروئید در مبتلایان به ویتیلیگو بود.

روش بررسی: در این مطالعه که از نوع مقطعی - توصیفی بود، ۱۰۹ بیمار مبتلا به ویتیلیگو (۳۸ مرد و ۷۱ زن) وارد مطالعه شدند. از همه بیماران معاینه فیزیکی تیروئید به عمل آمد و آزمونهای عملکرد تیروئید، آنتیبادی‌های ضد تیروئید، کلسیم و فسفر اندازه‌گیری شد. در پایان، نتایج با نرم‌افزار آماری spss version 11 و آزمونهای آماری تعیین فراوانی، میانگین و Mann Whitney تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: ۲۰٪ درصد بیماران گواتر داشتند، ۱۶ بیمار (۱۵٪) مبتلا به کمکاری تیروئید بودند که از این تعداد دو نفر کمکاری بالینی و ۱۴ نفر کمکاری زیر بالینی تیروئید داشتند. یک بیمار مبتلا به گریوز بود. ۳۶٪ درصد بیماران تیتر مثبت آنتیبادی ضد پرداکسیداز و ۳۲٪ درصد آنتیبادی مثبت ضد تیروگلوبولین داشتند. هیچ بیماری مبتلا به کمکاری پاراتیروئید نبود.

نتیجه‌گیری: براساس این مطالعه، میزان اختلالات عملکرد تیروئید، به ویژه کمکاری تیروئید و آنتیبادی ضد تیروئید در مبتلایان به ویتیلیگو افزایش می‌یابد و بنابراین اندازه‌گیری آنتیبادی‌های ضد تیروئید و بررسی عملکرد تیروئید در این بیماران به طور معمول توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: ۱- ویتیلیگو ۲- اختلالات عملکرد تیروئید ۳- آنتیبادی‌های ضد تیروئید

*دکتر صدیقه مرادی I

دکتر غلامحسین غفارپور II

مقدمه

علت ایجاد این بیماری نامشخص است، اما تئوری‌های مختلف در این مورد وجود دارد که شامل منشاء خودآینمنی، زمینه‌های ژنتیکی مناسب، وجود متابولیت‌های سمی یا محركهای اکسیداتیو، عوامل عصبی و فقدان فاکتورهای رشد ملانوسیت می‌باشد.^(۱) شایعترین علت آن خود اینمی در نظر گرفته می‌شود.

ویتیلیگو، اختلالی است که موجب از دست رفتن ملانوسیت‌های (سلولهای رنگدانه‌ای) اپیدرم می‌شود و به صورت ماکولهای بدون رنگدانه و سفید رنگ همراه با حاشیه مشخص تظاهر می‌کند.^(۲) این بیماری، شایعترین اختلال پیگمانتسیون پوست است و شیوع آن در جمعیتهای مختلف ۱-۲ درصد می‌باشد.^(۲)

(۱) استادیار و فوق تخصص غدد درون‌ریز و متابولیسم، استینتو غدد درون‌ریز و متابولیسم، بیمارستان فیروزگر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (*مؤلف مسؤول).

(۲) استادیار و متخصص پوست، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

۱۵ فروردین ۱۳۸۳ تا اردیبهشت ۱۳۸۵ در مجموع ۱۰۹ بیمار با متوسط سنی ۴۴ ± ۱۳ سال شامل ۳۸ مرد و ۷۱ زن وارد مطالعه شدند. تشخیص ویتیلیگو به وسیله متخصص پوست داده شده بود و حداقل ۶ ماه از شروع بیماری می‌گذشت. بیماران از درمانگاه‌های پوست بیمارستان رسول اکرم(ص) و بیمارستان فیروزگر و کلینیک‌های خصوصی به انسستیتو غدد درون‌ریز و متابولیسم معرفی شده بودند. ابتدا، از بیماران شرح حال کوتاه گرفته شده و سپس معاینه تیروئید با روش لمس دو دستی از پشت انجام می‌شد. بعد از آن، بیمار به آزمایشگاه انسستیتو غدد معرفی و در آن Anti-TSH (آنتیبادی ضد پراکسیداز)، Anti-Tg (آنتیبادی ضد تیروگلوبولین) کلسیم و فسفر گرفته می‌شد. در ضمن، یک نمونه از سرم بیمار نیز به صورت فریز نگهداری شده و در صورتی که در مرحله اول TSH بیمار غیرطبیعی بود، نمونه کامل آزمایش‌های تیروئید شامل T₃, T₄, T₃RU انجام می‌شد. در صورتی که کلسیم بیمار غیرطبیعی بود، آکالان فسفاتاز و PTH هم اندازه‌گیری می‌شد.

بعد از جمع‌آوری داده‌ها با استفاده از آزمونهای آماری تعیین فراوانی، میانگین و Whitney Mann تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

در مجموع ۱۰۹ بیمار بررسی شدند. میانگین سنی این افراد ۴۱ ± ۱۲ (حدوده ۲۴-۶۵) سال بود. ۷۱ نفر زن (۶۵ درصد) و ۳۸ نفر مرد (۲۵ درصد) بودند. در ۷۵ بیمار (۶۸/۸ درصد) اندازه تیروئید در حد طبیعی و در ۳۴ نفر (۳۰/۱ درصد) گواتر وجود داشت. یافته‌های آزمایشگاهی در جدول ۱ نشان داده شده است.

در مجموع ۱۹ بیمار (۱۷/۴ درصد) TSH غیرطبیعی داشتند، که در ۳ نفر (۲/۸ درصد) TSH کمتر از حد طبیعی بود و هر سه زن بودند. یک نفر از این بیماران مبتلا به بیماری گریوز بود و در دو بیمار دیگر T₃ و T₄ در حد طبیعی بود.

اگر چه تعدادی از بیماران، آنتیبادی اختصاصی ضد ملانوسیت یا پروتئین‌های ملانوسیت دارند، اما مشخص نیست که این آنتیبادی‌ها علت یا نتیجه تخرب ملانوسیت‌ها هستند. شواهدی هم به نفع پاسخهای اینتی‌سلولی علیه ملانوسیت‌ها وجود دارد.^(۴-۶) از دلائل دیگر این تئوری، همراهی سایر بیماریهای خود اینتی در مبتلایان به ویتیلیگو و واپستگان آنها می‌باشد.^(۲) از جمله این بیماریهای همراه، اختلالات خود اینتی غده تیروئید است که کم کاری تیروئید شایعترین آن گزارش شده است و در بالغین شیوع آن تا ۳۰٪ می‌باشد.^(۱)

در یک مطالعه که در سال ۲۰۰۳ بر روی ۱۲۱ کودک مبتلا به ویتیلیگو انجام گرفت ۱۶ مورد اختلال در آزمایشات تیروئید گزارش شد؛ که در دختران شایعتر از پسران بود (۸۵/۷ در برابر ۱۴/۳ درصد). شایعترین اختلال، افزایش آنتیبادی ضد پراکسیداز بود.^(۱) در مطالعه دیگری در بستگان مبتلایان به ویتیلیگو، شیوع بیماریهای خود اینتی از جمله بیماری تیروئید، شایعتر از جمعیت عمومی جامعه بود.^(۲)

در پژوهش دیگری در هند، اختلالات تیروئیدی (اندوکرین، ایمونولوژیک و یا هر دو) در ۵۷/۱ درصد نمونه‌ها در مقابل ۱۰ درصد در گروه کنترل مشاهده شد که شامل آنتیبادی مثبت در ۳۴/۱ درصد بیماران بود.^(۷)

در یک مطالعه در ایران که در سال ۱۳۸۰ بر روی ۳۰ بیمار مبتلا به ویتیلیگو انجام شد، پرکاری تیروئید در ۱۰ درصد و کم کاری تیروئید در ۶/۶ درصد مشاهده شد.^(۸) در مطالعه دیگری که اخیراً از ایران گزارش شد، آنتیبادی خود تیروئید در ۱۸/۱ درصد مبتلایان به ویتیلیگو در مقایسه با ۷/۲ درصد در گروه کنترل گزارش شد که این افزایش شیوع در زنان قابل توجه بود.^(۹) هدف از انجام این مطالعه، بررسی میزان اختلالات عملکرد تیروئید و کم کاری پاراتیروئید در مبتلایان به ویتیلیگو بود.

روش بررسی

در این تحقیق که از نوع مقطعی - توصیفی بود، در فاصله

جدول شماره ۱- یافته‌های آزمایشگاهی در مبتلایان به ویتیلیگو

متغیر(واحد)	میانگین	انحراف معیار	حداکمل	حداکمل	حداکمل	حداکمل	حدوده طبیعی
(mu/l)TSH	۲/۵	±۵	۰/۲۰	۵۰	۰/۳-۳/۵		
(IU/ml)Anti-Tg	۲۱۲	±۴۸۲	۱/۲	۳۰۷۴	<۳۰		
(IU/ml)Anti-TPO	۲۴۸	±۶۴۹	۲/۴	۲۴۲۷	<۳۰		
(mg/dl)Ca ⁺⁺	۹/۲۶	±۰/۵	۸/۱	۱۰۱۵	۸/۵-۱۰/۵		
(mg/dl)P	۳/۸	±۰/۵۷	۲/۳	۵۱۹	۲/۵-۵/۵		

بحث

ویتیلیگو، یک اختلال پوستی شایع است که با از بین رفتن پیگمانانتاسیون پوست، ناشی از کاهش رنگ دانه ملانین به علت تخرب ملانوسیت‌ها، ایجاد می‌شود. پاتوزن آن ناشناخته است. تخریب اتوایمیون ملانوسیت‌ها، یکی از علل مطرح شده است.^(۲) این واقعیت که اغلب همراه با بیماری‌های اتوایمیون دیگر ایجاد می‌شود و نیز وجود آنتی‌بادی‌های ضد ملانوسیت و ارگانهای دیگر به نفع این نظریه است.^(۱۰)

در این مطالعه که به منظور تعیین همراهی اختلالات اتوایمیون تیروئید و پاراتیروئید با ویتیلیگو انجام شد، ۱۷/۴ درصد از بیماران دچار اختلال عملکرد تیروئید بودند؛ که در این بین کم کاری تیروئید شایعترین اختلال بود. یکی از بیماران این مطالعه، مبتلا به کم کاری پیشرفت‌هه تیروئید در حوالی سن بلوغ بود و یک مورد نیز بیماری گریوز وجود داشت. این نتایج قابل مقایسه با دیگر مطالعات دیگر می‌باشد.

در مطالعه‌ای در ایتالیا که در بچه‌ها (گروهی که به طور معمول کمتر دچار اختلالات تیروئیدی می‌شوند) انجام شد، در ۱۲۱ بچه مبتلا به ویتیلیگو، ۹ مورد کم کاری تیروئید و یک مورد پرکاری تیروئید وجود داشت.^(۱)

در تحقیق دیگری در هند، اختلالات عملکرد تیروئید شایعتر بود؛ به طوری که از ۳۵ بیمار مبتلا به ویتیلیگو ۴۰ درصد اختلالات عملکرد تیروئید و ۳۴/۱ درصد آنتی‌بادی ضد پراکسیداز داشتند.^(۷)

۱۶ بیمار (۱۵/۷ درصد) TSH بالاتر از حد طبیعی داشتند؛ که در ۱۲ نفر از آنها بالاتر از ۵ mu/l بود. ۱۲ نفر از این بیماران زن و ۴ نفر مرد بودند. همچنین، دو بیمار مبتلا به کم کاری بالینی تیروئید و ۱۴ نفر دچار کم کاری زیر بالینی تیروئید بودند.

در ۴۰ بیمار (۳۶/۷ درصد) آنتی‌بادی ضد پراکسیداز و در ۳۵ نفر (۳۲/۱ درصد) آنتی‌بادی ضد تیروگلوبولین مثبت بود.

از ۳۴ بیمار مبتلا به گواتر، ۱۴ نفر (۴۲/۴ درصد) دارای TSH غیرطبیعی بودند که این همبستگی با استفاده از آزمون آماری Mann Whitney معنی‌دار بود ($P=0/04$)؛ ۲۱ نفر از آنها (۶۷/۷ درصد) آنتی‌بادی مثبت ضد پراکسیداز داشتند (جدول شماره ۲).

یک بیمار کلسیم کمتر از حد طبیعی و دو نفر فسفر بالا داشتند؛ که در تکرار آزمایش طبیعی بود. در این افراد آندازه‌گیری شد، که در هر سه نفر طبیعی بود. بنابراین هیچ بیماری مبتلا به کم کاری پاراتیروئید نبود.

جدول شماره ۲- ارتباط بین گواتر با میزان TSH و Anti-TPO

متغیر	میانگین	P
(mu/l)TSH	۸/۶۲ ± ۴/۷۶	.۰/۰۴
(IU/ml)Anti-Tg	۷۲۴/۴۹ ± ۵۲۱/۵۹	.۰/۰۰۱
(IU/ml)Anti-TPO	۱۰۴/۸ ± ۷۲۱/۳۸	.۰/۰۰۱

در مطالعه حاضر، ۳۴ بیمار(۱/۳۰ درصد) مبتلا به درجاتی از گواتر بودند که عده این بیماران زن بودند. در مطالعه دیگری در ایران، این آمار ۲۰ درصد گزارش شد^(۹): علت آن می‌تواند تعداد بیشتر زنان در مطالعه حاضر باشد که شیوع گواتر در آنها شایعتر از مردان است.

در مورد کم کاری پاراتیروئید در مبتلایان به ویتیلیگو، بررسی زیادی وجود ندارد. در یک مطالعه، اختلال اتوایمیون پاراتیروئید ۱ درصد گزارش شد.^(۱۰)

در این مطالعه نیز هیچ موردی از اختلالات کلسیم و فسفر، مبنی بر کم کاری پاراتیروئید، مشاهده نشد. در نهایت، این مطالعه نشان داد که اختلالات عملکرد تیروئید، به ویژه کم کاری تیروئید، و نیز وجود تیروئیدیت اتوایمیون که با آنتیبادی مثبت ضد تیروئید مشخص می‌شود در مبتلایان به ویتیلیگو شایعتر از جمعیت عمومی جامعه می‌باشد.^(۱۱)

بنابراین، اندازه‌گیری روتین آنتیبادی ضد پراکسیداز تیروئید و TSH در مبتلایان به ویتیلیگو در بدو تشخیص، پیگیری سالانه TSH در بیماران آنتیبادی مثبت و چند سال یک بار TSH در تمام بیماران توصیه می‌شود. زیرا اختلالات عملکرد تیروئید، به ویژه کم کاری تیروئید در موارد زیر بالینی آن، غالباً بدون تشخیص می‌ماند. در این مطالعه، نوع شدید آن هم در یک بیمار که در سن بلوغ که زمان مهم افزایش رشد قدی و بلوغ می‌باشد، برای اولین بار در برنامه بیماریابی تشخیص داده شد. در این بیماران، که از یک بیماری مزمن پوستی رنج می‌برند، کم کاری تیروئید موجب تشدید علائم عمومی بیمار مثل افسردگی و یا اختلال کیفیت زندگی شود.

محدودیت عده پژوهش حاضر، کم بودن تعداد نمونه‌ها بود که به علت عدم همکاری دیگر مراکز درمانی دانشگاه بود.

نتیجه‌گیری

با توجه به میزان بالای اختلالات تیروئید در مبتلایان به ویتیلیگو، بیماریابی و بررسی آزمونهای تیروئید و آنتیبادی‌های ضد تیروئید در همه این افراد توصیه می‌شود.

در مطالعه‌ای که در سال ۱۳۸۰ در ایران انجام شد، پرکاری تیروئید در ۱۰ درصد و کم کاری تیروئید در ۶/۶ درصد موارد گزارش شد.^(۸)

در مطالعه اخیر در ایران، اختلال عملکرد تیروئید گزارش نشد، اما افزایش شیوع آنتیبادی مثبت ضد پراکسیداز وجود داشت.^(۹)

در مطالعه حاضر، وجود آنتیبادی مثبت ضد پراکسیداز تیروئیدی و آنتیبادی ضد تیروگلبولین شایعترین اختلال بود. ۴۰ بیمار(۷/۳۶ درصد) آنتیبادی ضد پراکسیداز مثبت و ۲۲/۱ درصد آنتیبادی ضد تیروگلبولین مثبت داشتند. بر این اساس، می‌توان نقش مهم سیستم ایمنی در ایجاد ویتیلیگو را مطرح کرد. قوی ترین نشانه برای خود ایمنی بودن علت ویتیلیگو، همراهی آن با سایر بیماریهای خود ایمنی از جمله بیماریهای غده تیروئید است، که ممکن است طی سالها بعد از بروز بیماری اصلی تظاهر نماید و با وجود مثبت بودن آنتیبادی‌های ضد تیروئید با شیوع بالا، فرضیه خود ایمنی این بیماری تقویت می‌شود. در مطالعات دیگران در بچه‌ها آنتیبادی مثبت ضد پراکسیداز در ۱۰ درصد گزارش شد.^(۱) تفاوت تحقیق موجود، سن پایین افراد مورد مطالعه بود، که در حالت طبیعی موارد آنتیبادی مثبت کمی وجود دارد. در مطالعه اخیر در ایران، در ۹۴ بیمار(۱/۱۸ درصد آنتیبادی مثبت ضد پراکسیداز داشتند.^(۹) تفاوت مطالعه فوق با این بررسی در این است که اولاً میانگین سنی بیماران آنها کمتر بوده و ثانیاً تعداد بیشتری از افراد مورد مطالعه این بررسی در مقایسه با مطالعه فوق زن بودند(که معمولاً موارد آنتیبادی مثبت در زنان و در سن بالاتر افزایش می‌یابد).^(۱۱)

در مطالعه هند، آنتیبادی مثبت در ۴/۳۱ درصد موارد گزارش شد که مشابه مطالعه حاضر بود.^(۷) در مطالعه‌ای در انگلستان که بر روی ۴۰ بیمار انجام شد، در ۳۴ درصد تیتر آنتی بادی ضد تیروئید مثبت گزارش شد.^(۱۰) همچنین، در گزارشی از استرالیا که بر روی ۶ بیمار انجام شد، در ۲۱ درصد آنتیبادی مثبت بودند.^(۱۲) این آمار در یونان در ۴/۵ کودک و بزرگسال مبتلا به ویتیلیگو، ۱/۲۴ درصد بود.^(۱۳)

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از سرکار خانم دکتر مهری نجفی، به دلیل نظرات بر انجام آزمایشها، خانمها شهرا بی و آهنگران به دلیل همکاری و دقت در انجام آزمایشها و اطلاع رسانی در مورد نتایج آزمایشها و از معاونت پژوهشی دانشگاه به دلیل همکاری در تامین بودجه و دادن فرصت مناسب جهت انجام طرح تشکر می‌کنیم.

فهرست منابع

- 10- Biomhoff A, Kemp FH, Gawkrodger DJ, Weetman AP, Husebye ES, Aksemen HE, et al. CTLA 4 polymorphisms are concomitant autoimmune diseases. *Pigment cell Res* 2005; 18: 55.
- 11- Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. The epidemiology of thyroid disease. In: Braverman LF, Utiger RD. The thyroid. A fundamental and clinical text. 8 th edition, Philadelphia; Lippincott; Williams and Wilkins; 2000, P: 487-473.
- 12- Vanderpump MPJ, Tunbridge WMG. The incidence of thyroid disorders in the community: A twenty-year's follow-up the Whickham Survey. *Clin Endocrinol* 1995; 43: 55-68.
- 13- Kakourou T, Kanaka GC, Papadopoulou A, Kalomenou E, Chrousos GP. Increased prevalence of chronic autoimmune(Hashimoto's) thyroiditis in children and adolescents with vitiligo. *J AM Acad Dermatol* 2005; 53: 220-223.
- 14- Betterle C, Caretto A, Dezio A, Pedini B, Veller-Fornasa C, Cecchetto A, et al. Incidence and significance of organ-specific autoimmune disorders(clinical, latent or only autoantibodies) in patients with vitiligo. *Dermatologia* 1985; 171: 419-423.
- ۱۵- حیدریان پیمانه، عزیزی فریدون. اختلالات عملکرد تیروئید و آنتیبادی‌های تیروئید یک دهه پس از شروع جایگزینی با نمک یددار: مطالعه تیروئید تهران. مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، ۱۳۸۱، ۱۳۸۱، ۲۴۹-۲۶۱. سال چهارم، شماره ۴، صفحات ۲۴۹-۲۶۱.
- 2- Alkateeb A, Fain PR, Thody A, Bennett D, Spritz RA. Epidemiology of vitiligo and associated autoimmune diseases in caucasian probands and their families. *Pigment Cell Res* 2003; 16: 208-214.
- 3- Ongena K, Geel NV, Naeyaen JM. Evidence for an autommune pathogenesis of vitiligo. *Pigment cell Res* 2003; 16: 90.
- 4- Vanden WR, Wanknowics KA, Lepoole C. Local immune response in skin of generalized vitiligo patients. *Lab Invest* 2000; 80: 1299-1309.
- 5- Yu Hs, Kao CH, Yu Cl. Coexistence and relationship of antikeratinocyte and antimelanocyte antibodies in patients with non-segmental type vitiligo. *J Invest Dermatol* 1993; 100: 823-828.
- 6- Kurtev A, Dourmishev Al. Thyroid function and autoimmunity in children and adolescents with vitiligo. *J Euro Acad Dermatology & venero* 2004; 18: 109.
- 7- Dave S, D'Souza M, Thapp DM, Reddy KS, Bobby Z. High frequency of thyroid dysfunction in Indian patients with vitiligo. *Indian journal of Dermatology* 2003; 48: 68-72.
- ۸- مانی قلم شورا، حاجی عبدالحمید محمد مهدی، طوسی پروین، جوانبخت امیرمجد الدین، سعادت نوید. بررسی ارتباط ویتلیگو با اختلالات عملکرد تیروئید. مجله غدد درون‌ریز و متابولیسم ایران، ۱۳۸۱، ۱۳۸۱، ۱۶۵-۱۶۸. شماره ۳: صفحات ۱۶۵-۱۶۸.
- 9- Daneshpazhooh M, Mostofizadeh GM, Behjati J, Akhyani M, Mahmoud-Robati R. Anti-thyroid peroxidase antibody and vitiligo: a controlled study. *Dermatology* 2008; 6: 3.

Thyroid Dysfunction and Thyroid Anti-Bodies in Iranian Patients with Vitiligo

^I
*S. Moradi, MD

^{II}
Gh.H. Ghaffarpour, MD

Abstract

Background & Aim: Vitiligo is a common skin disorder with unknown origin. An increased prevalence of autoimmune diseases, including thyroid diseases, has been described in patients with vitiligo. The aim of this study was to assess the prevalence of thyroid dysfunction and hypoparathyroidism in patients with vitiligo.

Patients and Method: One hundred and nine patients(38 males & 71 females) with vitiligo were studied. Thyroid physical examination and thyroid function tests were done. Thyroid antibodies, calcium and phosphorus were measured. The collected data were analyzed by using SPSS version 11.

Results: 30.1% of the patients had thyromegaly. Hypothyroidism was found in 16(15.7%) out of 109 cases. Two of them had clinical and 14 subclinical hypothyroidism. One patient had Graves disease. Anti-body positivity was the most common disorder(anti-TPO & anti-tg were positive in 36.7% & 32.1% respectively). No patient had hypoparathyroidism.

Conclusion: According to our study, thyroid dysfunction especially hypothyroidism and thyroid antibodies increase in patients with vitiligo. Therefore, we recommend thyroid antibodies assessment and thyroid function evaluation in these patients.

Key Words: 1) Vitiligo 2) Thyroid Dysfunction 3) Thyroid Anti-Bodies

^I Assistant Professor of Endocrinology. Institute of Endocrine and Metabolism. Firoozgar Hospital. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran. (*Corresponding Author)

^{II} Assistant Professor of Dermatology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.