

# درگیری پارانشیم ریه در بیماران سیستمیک اسکروزیس در بیمارستان نور و

## الزهرای اصفهان

### چکیده

**زمینه و هدف:** بیماری سیستمیک اسکروزیس یک اختلال اتوایمیون با درگیری ارگانهای مختلف است که با ایجاد التهاب و فیبروز در ارگانهای مختلف از جمله پوست و ارگانهای داخلی مشخص می‌گردد. درگیری ریوی، شامل فیبروز بینابینی و بیماری عروق ریوی است که نقش مهمی را در سیر بیماری و طول عمر این بیماران دارد. این مطالعه به بررسی شیوع این عارضه و عوامل مرتبط با ابتلا به آن در بیماران سیستمیک اسکروزیس در بیمارستان نور و الزهرای اصفهان می‌پردازد.

**روش کار:** در این مطالعه توصیفی تحلیلی آینده نگر، کلیه بیماران که بر اساس معیارهای کالج روماتولوژی آمریکا، سیستمیک اسکروزیس با درگیری منتشر پوست داشتند و به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان نور و الزهرا (س) مراجعه نموده بودند، با روش سر شماری در بین سالهای ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۷ انتخاب شدند و تحت پیگیری و درمان قرار گرفتند. اطلاعات دموگرافیک، شدت درگیری پوستی، تست‌های سرولوژیک، سیر بیماری و نتایج بررسی درگیری ریوی بیماران در طول مدت پیگیری جمع آوری و با آزمونهای کمی برای متغیرهای غیر وابسته مورد آنالیز قرار گرفت.

**یافته‌ها:** از میان ۵۰ بیماری که اطلاعات آنها برای بررسی تکمیل گردید، اکثریت را زنان و رده سنی ۳۰ تا ۵۰ سال تشکیل می‌دادند. متوسط مدت برای بروز علائم و تشخیص درگیری ریوی ۴/۵ سال بود و نیمی از بیماران در زمان تشخیص از مشکلات ریوی شکایت داشتند. شدت درگیری پوستی (نمره کلی پوست) در بیماران با درگیری ریوی بالاتر از بیماران بدون درگیری ریوی بود ( $26 \pm 9$  در مقابل  $15 \pm 7$ ).

**نتیجه‌گیری:** شیوع و شدت درگیری ارگانها در بیماری سیستمیک اسکروزیس در مناطق مختلف دنیا می‌تواند تحت تاثیر عوامل محیطی و فاکتورهای ژنتیک تا حدودی متفاوت باشد. در این مطالعه ارتباطی بین سن شروع بیماری و ابتلا به درگیری ریوی یافت نگردید ولی ارتباطی بین شدت درگیری پوستی و تست‌های سرولوژیک یافت گردید. شیوع درگیری پارانشیم ریه در حد آمارهای گزارش شده برای این بیماران در جوامع دیگر بود که مطرح کننده اهمیت این عارضه در بیماران ما نیز می‌باشد. با توجه به نتایج این بررسی می‌توان بر اهمیت غربالگری درگیری پارانشیم ریه در بیماران سیستمیک اسکروزیس تاکید نمود.

**کلیدواژه‌ها:** ۱- سیستمیک اسکروزیس ۲- پارانشیم ۳- ریه

دکتر پیمان متقی I

\*دکتر منصور کریمی فر II

دکتر منصور ثالثی I

دکتر هادی کریم‌زاده III

دکتر زهرا سید بنکدار III

دکتر شهرام جعفری IV

تاریخ دریافت: ۸۸/۳/۲۳، تاریخ پذیرش: ۸۹/۱/۲۸

### مقدمه

بیش از حد کلاژن گرفتار شده و اختلال عملکرد در آن ارگانها ایجاد می‌گردد.<sup>(۱)</sup>

در گذشته شایع ترین علت مرگ و میر این بیماران را حملات فشار خون بالا و نارسائی کلیه تشکیل می‌داد.

ولی امروزه بدلیل تشخیص زودرس بیماری و کنترل عوارض حاد کلیوی، شایع ترین علت ناتوانی و اولین

بیماری سیستمیک اسکروزیس، نوعی بیماری بافت همبند با منشاء خود ایمنی بوده که بارزترین تظاهر بالینی آن سفتی پوست است. اگرچه بیشترین ارگان درگیر در این بیماری پوست است ولی ارگانهای مختلفی در این بیماری در اثر پروسه‌های التهابی، فیبروز پیشرونده پوست و انسداد عروق کوچک به دلیل رسوب

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر شهرام جعفری جهت دریافت درجه دکتری عمومی پزشکی به راهنمایی دکتر پیمان متقی و مشاوره دکتر بابک امراء در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، سال ۱۳۸۶.

- I استادیار و فوق تخصص روماتولوژی، گروه داخلی، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- II استادیار و فوق تخصص روماتولوژی، گروه داخلی، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران (\* مؤلف مسؤول)
- III دانشیار و فوق تخصص روماتولوژی، گروه داخلی، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران
- IV پزشک عمومی، بیمارستان الزهرا (س)، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

در مورد این عارضه در بیماران ما این مطالعه با تاکید بر تشخیص درگیری پارانشیم ریه و عوامل مرتبط با آن در جمعیت بیماران مبتلا به سیستمیک اسکروزیس در بیمارستان نور و الزهرا اصفهان انجام گرفت.<sup>(۵)</sup>

### روش کار

در این مطالعه توصیفی-تحلیلی آینده نگر، کلیه بیمارانی که بر اساس معیارهای کالج روماتولوژی آمریکا سیستمیک اسکروزیس با درگیری منتشر پوست داشتند و به درمانگاه روماتولوژی بیمارستان نور و الزهرا (س) در شهرستان اصفهان مراجعه نموده بودند، با روش سر شماری در بین سالهای ۱۳۸۱ تا ۱۳۸۷ انتخاب شدند و تحت پیگیری و درمان قرار گرفتند.

در این مطالعه اطلاعات پزشکی کلیه بیماران ذکر شده توسط چک لیستی که شامل: خصوصیات بیمار، معاینه فیزیکی و تست‌های پاراکلینیک بود، براساس اطلاعات پرونده یا تماس تلفنی با بیماران تکمیل گردید. در مواردی که بیماران مراجعه نکرده بودند و یا به نحوی موفق به تماس با ایشان جهت پیگیری نشدیم، از مطالعه خارج شدند.

اطلاعات دموگرافیک بیماران شامل سن، جنس، زمان شروع علائم اولیه ( فنومن رینود)، زمان تشخیص بیماری و محل سکونت بود. اطلاعات بالینی شامل وجود تنگی نفس کوششی، کراکل‌های انتهایی دمی، نمره کلی سفتی پوست (Total skin score) براساس نمره دهی تعدیل شده رد نان و اطلاعات پاراکلینیک شامل: نتایج اسپیرومتري (با فواصل ۶ ماه تا یکسال یکبار) و تست‌های تکمیلی DLCO و HRCT برای تشخیص درگیری پارانشیمال ریه بود.<sup>(۵)</sup>

در اسپیرومتري داشتن  $FVC < 80\%$ ، برای بیمار غیر طبیعی محسوب و بدنبال آن سایر اقدامات تشخیصی شامل: DLCO و سی تی اسکن ریه، برای بررسی وجود درگیری ریه انجام گرفت.<sup>(۳)</sup> در HRCT وجود

علت مرگ و میر این بیماران را درگیری ریوی تشکیل می‌دهد.<sup>(۲)</sup> درگیری ریوی این بیماران را می‌توان به دو دسته درگیری پارانشیم ریه و ایجاد پر فشاری عروق پولمونر تقسیم نمود. این مطالعه به بررسی عارضه التهاب در پارانشیم ریه و ایجاد فیبروز ریوی در اثر این بیماری پرداخته است.

درگیری پارانشیمال ریوی و عارضه فیبروز ریوی عموماً در ۵ سال اول پس از تشخیص بیماری، خود را با علائم بالینی مانند سرفه، تنگی نفس و اختلال در تست‌های عملکرد ریوی نشان می‌دهد و بدلیل سیر آهسته و تظاهرات تدریجی بیماری، فقط با انجام تست‌های عملکرد ریوی بصورت غربالگری در مراحل اولیه بیماری قابل تشخیص می‌باشد.<sup>(۳،۲)</sup>

در این بیماران شواهد اختلال در عملکرد ریوی در سالهای اول بیماری آغاز می‌گردد و استفاده از تست‌های عملکرد ریوی بسیار حساس‌تر از سمع ریه‌ها برای تشخیص مراحل اولیه درگیری ریه این بیماران می‌باشد.<sup>(۴)</sup> از میان تست‌های ریوی کاهش قابلیت انتشار گازها (DLCO) حساس‌ترین بوده ولی روش غربالگری انتخابی برای این اختلالات، اندازه‌گیری حجم‌های ریوی (اسپیرومتری) می‌باشد که الگوی تحدیدی (Restrictive) را با کاهش ظرفیت حیاتی ریه نشان می‌دهد.<sup>(۵)</sup> برای بررسی درگیری پارانشیم ریه امروزه بیشتر از روش‌های غیر تهاجمی مانند (High Resolution CT (HRCT Scan بجای نمونه برداری از ریه یا Bronchoalveolar lavage استفاده می‌شود.<sup>(۶،۱)</sup> بر اساس نوع مطالعه معیار تشخیصی و روش بکار رفته برای آن آمارهای متفاوتی برای شیوع درگیری ریوی سیستمیک اسکروزیس در جوامع مختلف وجود داشته، بطوری که شیوع آن بین ۳۰-۸۰٪ گزارش شده است.<sup>(۴،۳)</sup> با توجه به تاثیر مهم این عارضه بر پیش آگهی و طول عمر این بیماران و امکان تاثیر نژادی و اقلیمی بر شیوع آن و همچنین عدم وجود اطلاعات کافی

نمای رتیکولوندولر، شیشه مات (Grand glass) و یا لانه زنبوری (Honey combing) به همراه الگوی تحدیدی (Restrictive) در اسپیرومتري، نشانه وجود التهاب و درگیری پارانشیمال ریه در بیماران سیستمیک اسکروزیس محسوب گردید.<sup>(۷۶)</sup>

متغیرهای کمی و اطلاعات جمع آوری شده توسط نرم افزار SPSS (version 13) و توسط تست های t-test و kruskal-wallis مورد بررسی قرار گرفت.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۵۷ بیمار وارد مطالعه شدند که ۷ نفر دلیل عدم مراجعه و انجام آزمایشات از مطالعه خارج شدند و نتایج آماری روی ۵۰ بیمار باقیمانده تجزیه و تحلیل شد.

۹۴ درصد بیماران سیستمیک اسکروزیس ما را زنان و فقط ۴ درصد آنان را مردان تشکیل می دادند. به همین دلیل اکثریت بیماران مبتلا به درگیری پارانشیمال ریه (۹۲٪) را نیز زنان تشکیل دادند.

شیوع درگیری پارانشیمال ریوی در بیماران که بطور متوسط ۵ سال از شروع بیماریشان گذشته بود ۴۸ درصد و بیشتر مبتلایان (۵۸,۳٪) را رده سنی ۳۰-۵۰ سال تشکیل می دادند. شیوع درگیری ریوی در بیماران سیستمیک اسکروزیس مورد مطالعه با افزایش سن نیز افزایش یافته بود. مدت زمان متوسط برای تشخیص درگیری پارانشیم ریه، پس از شروع علائم اولیه بیماری (فنون رینود)  $1,6 \pm 0,2$  سال و از زمان تشخیص بیماری  $1,2 \pm 0,5$  سال بود. اطلاعات مربوطه در جدول شماره ۱ و ۲ نمایش داده شده است.

فقط ۴۵٪ از بیماران در هنگام تشخیص با روش غربالگری توسط اسپیرومتري دارای علائم سرفه خشک یا تنگی نفس کوششی بودند و در بقیه موارد شکایت

اختصاصی در مورد علائم ریوی موجود نبود. بررسی اتو آنتی بادیها در میان بیماران سیستمیک اسکروزیس نشان دهنده مثبت بودن بیشتر anti Scl-70 در بیماران دچار درگیری ریوی (۳۶٪) در مقایسه با بیماران بدون این عارضه (۱۷٪) بود که این اختلاف از لحاظ آماری معنی دار بود ( $P < 0,01$ ).

بیماران دارای نمره کلی پوست بالاتر در زمان بررسی بیشتر از بیماران با نمره پایین تر دچار درگیری ریوی بودند یا به عبارت دیگر میانگین نمره سختی پوست در کسانی که درگیری پارانشیمال ریوی داشتند  $9 \pm 26$  در مقابل  $7 \pm 15$  در بیماران بدون درگیری ریوی بود که بطور معنی داری بالاتر بود ( $P < 0,02$ ).

بیمارانی که دچار درگیری پارانشیم ریه شده بودند، ۴۲٪ درگیری خفیف و در ۴۰٪ درگیری متوسط ریه با الگوی تحدیدی را در اسپیرومتري زمان تشخیص نشان می دادند. برای ۵۳٪ بیماران که جهت بررسی درگیری ریوی HRCT انجام شده بود، نمای شیشه مات (Grand glass) با ۵۲,۶٪ بیشترین یافته و پس از آن نمای رتیکولوندولر در ۱۶٪ موارد مشاهده گردید. نمای لانه زنبوری (Honey combing) که نشاندهنده مزمن بودن درگیری ریوی می باشد در ۱۱٪ بیماران و در بقیه موارد نمای طبیعی وجود داشت.

جدول شماره ۱- توزیع فراوانی درگیری پارانشیم ریه در بیماران سیستمیک اسکروزیس بر اساس گروه سنی

نسبت افراد مبتلا	موارد با درگیری ریوی	تعداد	گروه سنی
۰٪	۰	۲	<۲۰ سال
۱۲٪	۶ (۴۷٪)	۱۶	۲۰-۳۱
۱۸٪	۹ (۴۷٪)	۱۹	۳۱-۴۰
۱۲٪	۶ (۷۵٪)	۸	۴۱-۵۰
۶٪	۳ (۶۰٪)	۵	>۵۰
۴۸٪	۲۴	۵۰	کل

**بحث و نتیجه گیری**

سیر معمول بیماران اسکروزیدرمی با درگیری ریوی پیشرفت تدریجی اختلال عملکرد ریوی و افزایش مرگ و میر این بیماران با گذشت زمان است. با این وجود شدت درگیری و سرعت ایجاد فیروز ریوی بسیار متغیر بوده و همیشه براساس خصوصیات بیمار و نتایج اولیه تست‌های عملکرد ریوی قابل پیش بینی نیست.<sup>(۸)</sup>

درگیری پارانشیم ریه در بیماران تحت بررسی ما حدود نیمی از موارد تشکیل می‌دادند که در مقایسه با آمارهای گزارش شده از مراکز مختلف دنیا که بین ۳۵-۵۳٪ بوده در رده بالا از لحاظ شیوع قرار می‌گیرد که مطرح کننده لزوم پیگیری بیشتر این عارضه در بیماران سیستمیک اسکروزیس ما می‌باشد.<sup>(۱۰،۹،۸)</sup>

در این مطالعه ارتباطی بین سن شروع بیماری و ابتلا به درگیری ریوی مشاهده نشد که در مطالعات دیگر نیز به این عدم ارتباط اشاره شده است و سن بیمار مبتلا عامل خطر بالقوه‌ای برای آن محسوب نمی‌شود.<sup>(۱۰،۹)</sup> با توجه به تعداد کم مردان در بررسی ما نیز نمی‌توان مقایسه‌ای بین نقش جنس بیمار در ابتلا به این عارضه بعمل آورد. در مطالعات دیگر هم اشاره‌ای به تاثیر جنس در شیوع این عارضه نشده است.<sup>(۱۱)</sup>

در مورد همراهی برخی اتو آنتی بادی‌ها خصوصا Anticentromer و antitopoisomerase1 (anti Scl-70) با تظاهرات بالینی و عواض عروقی- ریوی بیماری نیز گزارشاتی وجود دارد. بطوری که مشاهده مقادیر پائین‌تر DLCO در بیمارانی که anti Scl-70 مثبت دارند، مطرح کننده بروز بیشتر بیماری پارانشیم ریه در بیماران دارای این آنتی بادی می‌باشد.<sup>(۱۲،۱۱)</sup> در بیماران ما نیز شیوع این آنتی بادی در بیمارانی که دچار عارضه ریوی شده بودند بطور معنی‌داری بیشتر بود ( $P < 0/01$ ) (جدول شماره ۲).

**جدول شماره ۲- خصوصیات دموگرافیک و خصوصیات بیماران سیستمیک اسکروزیس بر اساس درگیری ریوی**

P	درگیری ریوی	بدون درگیری ریوی	
-	۲۲ (۲۷٪)	۲۵ (۵۳٪)	زن
-	۱ (۲۳٪)	۲ (۶۷٪)	مرد
۰/۰۱	۹ (۳۶٪)	۴ (۱۷٪)	آنتی بادی ضد توپوایزومراز-۱
۰/۰۰۱	۴/۵±۱/۶	۳/۱±۱/۲	مدت متوسط بیماری (سال)
۰/۴	۴۱/۲±۱۲/۳	۳/۱±۱/۲	زمان تشخیص (سال)
۰/۰۲	۲۶±۷	۱۵±۷	نمره کل پوستی

در ارتباط با سیگار کشیدن با توجه به عدم وجود فرد سیگاری در میان بیماران ما بررسی چنین ارتباطی مقدور نبود. همانطوری که در برخی از مطالعات دیگر به آن اشاره شده است.<sup>(۱۴،۱۱،۱۳)</sup> در این مطالعه، شدت درگیری پوستی نیز یکی از عواملی بود که با خطر ابتلا به درگیری ریوی مرتبط بود، بطوری که تمام بیماران دچار درگیری پوستی با امتیاز بیش از ۱۸ (که غالباً شامل پوست تنه نیز می‌شد) دچار درجاتی از اختلال عملکرد ریوی بودند.

با توجه به نتایج بررسی ما و سایر مطالعات می‌توان گفت که برای بیماران ما نیز از عوامل خطر مطرح شده، مثبت بودن آنتی بادی توپوایزومراز و درگیری وسیع پوستی (بخصوص درگیری ناحیه تنه) تاثیر قابل توجهی برای ابتلا به درگیری پارانشیمال ریوی داشته باشد و تنها عاملی که می‌تواند درگیری شدیدتر ریوی را برای بیمار پیش بینی کند، غیر طبیعی بودن تست‌های عملکرد ریوی در همان زمان تشخیص یا ۲ سال اول بیماری می‌باشد.

## فهرست منابع

- 1- Korn JH. Pathogenesis of systemic sclerosis. In: Koopman WJ, Moreland LW, editors. Arthritis and allied conditions. 15th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005. p.1621-632
- 2- Medsger TA. Classification, prognosis. In: Clements PJ, Furst DE, editors. Systemic sclerosis. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.17-28
- 3- Medsger TA, Masi AT. Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). *Ann Intern Med.* 1971; 74: 714-21
- 4- Schneider PD, Wise RA, Hochberg MC, Wigley FM. Serial pulmonary function in systemic sclerosis. *Am J Med.* 1982; 73: 385-94
- 5- Clements PJ, Medsger TA, Feghali CA. Cutaneous involvement in systemic sclerosis. In: Clements PJ, Furst DE, eds. Systemic sclerosis. 2nd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2004. p.129-50
- 6- Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, King AD, Cramer D, Black CM, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: indices of lung function in relation to extent of disease on computed tomography. *Arthritis Rheum.* 1997; 40(7): 1229-236
- 7- Warrick JH, Bhalla M, Scabel S, Silver RM. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol.* 1991; 18:1520-528
- 8- Highland K B, Silver RM. New Developments in Scleroderma Interstitial Lung Disease. *Current Opinion in Rheumatology.* 2005; 17(6): 737-45
- 9- Silver RM, Metcalf JF, Stanley JH, LeRoy EC. Interstitial lung disease in scleroderma. Analysis by bronchoalveolar lavage. *Arthritis Rheum.* 1984; 27: 1254-262
- 10- Alamanos Y, Tsifetaki N, Voulgari PV, Siozos C, Tsamandouraki K, Alexiou GA, et al. Epidemiology of systemic sclerosis in northwest Greece 1981 to 2002. *Semin Arthritis Rheum.* 2005; 34(5): 714-20
- 11- Steen VD, Owens GR, Fino GJ, Rodnan GP, Medsger TA. Pulmonary involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1985; 28(7): 759-67
- 12- Peters-Golden M, Wise RA, Schneider P, Hochberg M, Stevens MB, Wigley F. Clinical and demographic predictors of loss of pulmonary function in systemic sclerosis. *Medicine (Baltimore).* 1984; 63(4): 221-31
- 13- Santis MD, Bosello S, Torre GL, Capuano A, Toluoso B, et al. Functional, radiological and biological markers of alveolitis and infections of the lower respiratory tract in patients with systemic sclerosis. *Respiratory Research.* 2005; 6: 96
- 14- C Morgan, C Knight, M Lunt, Black CM, Silman AJ. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62:146-50

## *Parenchymal Lung Involvement in Patients with Systemic Sclerosis Admitted to Isfahan's Noor and Al-Zahra Hospitals*

P. Mottaghi, MD<sup>I</sup>      \*M. Karimifar, MD<sup>II</sup>      M. Salesi, MD<sup>I</sup>  
H. Karimzadeh, MD<sup>III</sup>      Z. Seyed Bonakdar, MD<sup>III</sup>      Sh. Ja'fari, MD<sup>IV</sup>

### *Abstract*

**Background & Aim:** Systemic sclerosis is a multisystem autoimmune disorder with multiple organ involvements characterized by inflammation and fibrosis involving the skin as well as internal organs. Pulmonary involvement consists of interstitial fibrosis and pulmonary vascular disease has an important effect on the course and survival of these patients. In this study, we investigated the prevalence of parenchymal lung disease and related factors in patients with systemic sclerosis admitted to Isfahan's Noor and Al-Zahra hospitals.

**Patients and Method:** In a prospective, descriptive and analytic study, we studied all patients with systemic sclerosis, according to American College of rheumatology, who were referred to rheumatologic clinics of Noor and Al-Zahra hospitals in Isfahan between 2002 and 2008. Information consisting of demographic data, severity of skin involvement, serologic tests, course, and results of work up for lung involvement was gathered and analyzed using quantitative tests for independent variables.

**Results:** Among 50 patients, most were females and in the age range 30-50. Mean duration for the onset of symptoms and diagnosis of lung involvement was 4.5 years and only half of the patients were symptomatic at the time of diagnosis. The severity of skin involvement was greater in patients with lung involvement ( $26 \pm 9$  vs.  $15 \pm 7$ ).

**Conclusion:** Prevalence and severity of organ involvement in systemic sclerosis can be variable according to environmental and genetic factors. In this study, we did not find any relation between age of onset and parenchymal lung disease. The prevalence of parenchymal lung involvement was similar to other reports, suggesting the importance of this complication.

**Key Words:** 1) Systemic Sclerosis      2) Parenchyma      3) Lung

---

*This article is an abstract of Mr. Ja'fari's thesis advised by Dr. Mottaghi and read by Dr. Amra in partial fulfillment of a medical doctor's degree.*

*I) Assistant Professor of Rheumatology. Internal Department. Al-Zahra Hospital. Isfahan University of Medical Sciences and Health Services. Isfahan, Iran.*

*II) Assistant Professor of Rheumatology. Internal Department. Al-Zahra Hospital. Isfahan University of Medical Sciences and Health Services. Isfahan, Iran. (\*Corresponding Author)*

*III) Associate Professor of Rheumatology. Internal Department. Al-Zahra Hospital. Isfahan University of Medical Sciences and Health Services. Isfahan, Iran.*

*IV) General Practitioner. Al-Zahra Hospital. Isfahan University of Medical Sciences and Health Services. Isfahan, Iran.*