

بررسی پاسخ به درمان اسپلنکتومی در بیماران مبتلا به پورپورای ترومبوسیتوپنیک مزمن

ایدیوپاتیک در بخش خون بیمارستان حضرت علی (ع) طی سالهای ۱۳۷۸-۱۳۵۷

چکیده

پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک یک اختلال خونریزی دهنده است که علت آن انهدام پلاکتها توسط اتوآنتی‌بادیها است. این بیماری در ۹۰٪ کودکان مبتلا بصورت حاد بروز می‌کند و در مدت ۶ ماه با یا بدون درمان رفع می‌شود. در ۱۰٪ کودکان این عارضه بیش از ۶ ماه طول می‌کشد که به نام ITP مزمن نامیده می‌شود. یکی از اقدامات درمانی در بیماران مبتلا به ITP مزمن اسپلنکتومی است ولی تمام بیماران به آن پاسخ نمی‌دهند. در مطالعه مقطعی انجام شده از ۶۳۰ بیمار مبتلا به ITP، ۱۳۷ مورد ITP مزمن وجود داشت (۲۱/۷٪) از این تعداد ۲۱ نفر اسپلنکتومی شدند که ۱۸ نفر بیش از یکسال برای پیگیری مراجعه نمودند. این افراد مورد بررسی قرار گرفتند و مشخص شد که از این تعداد ۱۰ نفر به اسپلنکتومی پاسخ کامل دادند. در این بررسی ابتلاء به ITP در سنین پائینتر و افزایش سریع پلاکت پس از اسپلنکتومی به بیش از 50000 mm^3 با پاسخ بهتر همراه بود. همچنین در این مطالعه کسانی که در شروع بیمای افزایش موقت پلاکت با IVIg داشتند به اسپلنکتومی بهتر پاسخ دادند.

*دکتر خدیجه ارجمندی رفسنجانی^I

دکتر پروانه وثوق^{II}

دکتر مرجان کارگر^{III}

کلید واژه ها: ۱- اسپلنکتومی ۲- پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک مزمن

مقدمه

مدت حداکثر ۶ ماه با یا بدون درمان سیر خود محدود شونده دارد و در نهایت تعداد پلاکت به حد طبیعی می‌رسد (۲ و ۳).

در ۱۰٪ کودکان مبتلا به ITP ترومبوسیتوپنی بیش از ۶ ماه باقی می‌ماند (chronic ITP) که شاید علت آن افزایش سیتوکینها در سرم باشد (۴). هدف درمان در بیماران مبتلا به ITP مزمن کاهش احتمال بروز خونریزیهای خطرناک تا

انسداد پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura, ITP) یک بیماری خونریزی دهنده اتوایمون است که تظاهر عمده آن کاهش تعداد پلاکتها بدلیل افزایش تخریب آنها می‌باشد. اغلب یک الی سه هفته قبل از تظاهر علائم بیماری سابقه عفونت ویروسی و یا انجام واکسیناسیون وجود دارد (۱). ITP در ۹۰٪ کودکان مبتلا بشکل حاد تظاهر می‌کند و در

این مقاله خلاصه‌ایست از پایان‌نامه دکتر مرجان کارگر جهت دریافت دکترای عمومی به راهنمایی دکتر خدیجه ارجمندی، ۱۳۷۸.

(I) استادیار و فوق تخصص بیماریهای خون و سرطان اطفال، بیمارستان کودکان حضرت علی (ع)، بزرگراه مدرس، خیابان ظفر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (*مؤلف مسؤول)

(II) استاد و فوق تخصص بیماریهای خون و سرطان اطفال، بیمارستان کودکان حضرت علی (ع)، بزرگراه مدرس، خیابان ظفر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

(III) پزشک عمومی

که اسپلنکتومی در سنین پائینتر با نتیجه بهتری همراه است (۱۵ و ۱۶).

در مورد موثر بودن موقتی و اولیه استروئیدها و IVIg و پیشگویی پاسخ به درمان اسپلنکتومی و عوامل مربوط به آن اولین مرتبه است که به این شکل تحقیق می‌شود.

روش بررسی

جهت بررسی چگونگی پاسخ به اسپلنکتومی در کودکان مبتلا به ITP مزمن از روش مطالعه توصیفی مقطعی (Cross Sectional) استفاده شد.

این بررسی بر روی ۶۳۰ پرونده بیماران مبتلا به ITP که در فاصله سالهای ۱۳۷۸-۱۳۵۷ به بخش خون بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) مراجعه کرده بودند انجام گرفت. از بین این بیماران ۱۳۷ نفر دچار ITP مزمن بودند. ۲۱ نفر نیز تحت اسپلنکتومی قرار گرفته بودند که از این تعداد هیجده بیمار بیش از یکسال پیگیری شدند و امکان بررسی پاسخ به درمان در آنها میسر بود.

۲ بیمار دیگر بدلیل اینکه کمتر از ۲ ماه از زمان اسپلنکتومی آنها گذشته از مطالعه خارج شدند. تمام ۱۸ بیمار تقریباً با علائم مشابه مراجعه کرده بودند (پتشی، پورپورا، اکیموز روی اندامها و یا ایپیتاکسی).

هیچ کدام از بیماران علائم خونریزی مهلک مانند خونریزی داخل جمجمه یا خونریزی از دستگاه گوارش را نداشتند.

در هنگام مراجعه علاوه بر انجام آزمایشهای CBC، پلاکت و آنتی‌بادی ضد پلاکت (Antiplatelet Antibody)، اندازه‌گیری کومبس مستقیم، ایمونوگلوبولینهای IgM-IgA و ANA، Anti-dsDNA برای رد سایر بیماریها انجام شد.

بیماران ابتدا تحت درمان با استروئید (پردنیزولون) و یا ایمونوگلوبولین وریدی (IVIg) قرار گرفتند. عده‌ای از بیماران بروز خونریزیهای مکرر علاوه بر داروهای فوق وین کریستین (Vincristin)، ویتامین C و دانازول دریافت

زمان طبیعی شدن تعداد پلاکتها است؛ بنابراین بسیاری از کودکان احتیاج به درمان طولانی مدت ندارند.

تعداد پلاکت به تنهایی با خطر خونریزی در این بیماران ارتباط ندارد. در بیماران مبتلا به ITP مزمن سیلان (BT) تقریباً نرمال است و همین امر سبب می‌شود که اغلب علی‌رغم تعداد پایین پلاکت خونریزی شدید وجود نداشته باشد (۵).

اسپلنکتومی در آن دسته از بیماران مبتلا به ITP مزمن که خونریزیهای شدید و مکرر دارند، یا مواردیکه علی‌رغم درمان طبی پس از چندین سال هنوز پلاکت زیر 30000 mm^3 دارند انجام می‌شود (۶).

طحال در پاتوژنز ITP دارای دو نقش است. نقش اول تولید آنتی‌بادی ضد پلاکتی (Antiplatelet Antibody) است بطوریکه پس از اسپلنکتومی میزان آنتی‌بادی تا حد غیرقابل اندازه‌گیری کاهش می‌یابد.

مورد دیگر خارج کردن پلاکت‌های پوشیده شده از آنتی‌بادی از گردش خون است (۷، ۸ و ۹). اسپلنکتومی یک روش درمانی بی‌خطر در بیماران مبتلا به ITP است (۹، ۱۰ و ۱۱).

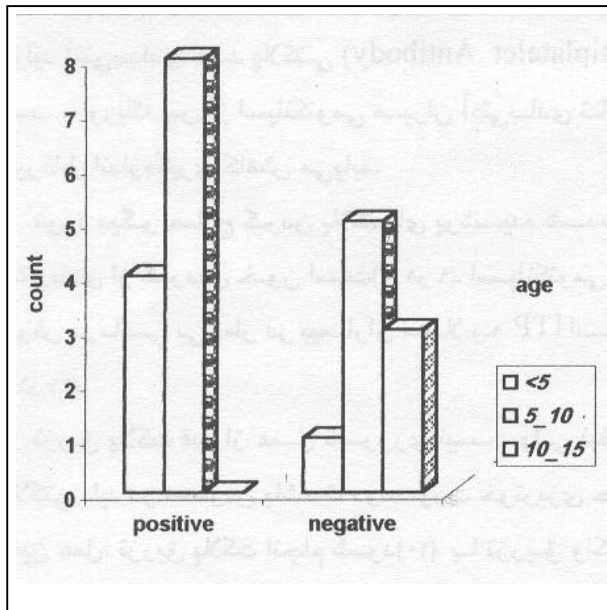
تزریق پلاکت قبل از عمل ضروری نیست ولی ذخیره پلاکتی باید در دسترس باشد تا در صورت خونریزی حجیم حین عمل، تزریق پلاکت انجام شود (۱۰)، با تزریق واکسن منگوکک و پنوموکوک حداقل دو هفته قبل از عمل و مصرف پنی‌سیلین خوراکی پس از اسپلنکتومی خطر عفونتها ناچیز است (۲۰).

بلافاصله پس از طحال برداری تعداد پلاکت افزایش می‌یابد و پس از یک الی دو هفته به حداکثر مقدار خود می‌رسد.

اگر پلاکت به بیش از 50000 mm^3 برسد احتمال بهبودی دائمی وجود دارد (۱۱). میزان بهبودی کلی پس از اسپلنکتومی را ۸۰-۴۰ درصد و در اکثر مطالعات حدود ۶۰٪ گزارش نمودند (۱۲، ۱۳ و ۱۴).

علت انجام بررسی پاسخ به اسپلنکتومی در بیماران مبتلا به ITP مزمن این بود که بعضی از مطالعات نشان داده‌اند

میانگین سنی در گروه P ۵/۴۸ سال با انحراف معیار ۲/۰۵ و در گروه N ۸/۲۵ سال با انحراف معیار ۳/۱۵ بود. میانگین کلی سن ۶/۷ سال با انحراف معیار کل ۲/۸ بود. آزمون *t-test* نشان داد که میانگین سن در این دو گروه دارای اختلاف معنی دار است ($P < 0.05$, $t = 2.25$) در واقع بین پاسخ به درمان اسپلنکتومی و سن ارتباط معنی دار وجود دارد (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱ - ارتباط بین سن و پاسخ به اسپلنکتومی

از ۱۸ بیمار مورد مطالعه ۷ نفر دختر و ۱۱ نفر پسر بودند (M/F=۱/۵۶). آزمون فیشر نشان داد که از نظر پاسخ به درمان در بین دو جنس تفاوت معنی داری وجود ندارد ($P = 0.07$). بطوریکه پاسخ به درمان در ۵۷٪ افراد مونث و ۵۵٪ گروه مذکر مشاهده شد.

جواب آنتی بادی ضدپلاکت در پرونده ۱۲ بیمار از ۱۸ بیمار موجود بود. از این تعداد ۸ نفر آنتی بادی ضدپلاکتی منفی داشتند که در ۵ نفر تعداد پلاکت پس از اسپلنکتومی افزایش یافت (گروه P). از ۴ بیماری که آنتی بادی ضدپلاکتی مثبت داشتند در ۲ نفر پس از اسپلنکتومی افزایش تعداد پلاکتها مشاهده شد ($Z = 0.41$). بین افزایش تعداد پلاکتها پس از اسپلنکتومی و آنتی بادی ضد پلاکتی ارتباط معنی دار وجود نداشت.

نمودند و بعلت عدم پاسخ کاندید اسپلنکتومی شدند، پلاکت بیماران هنگام اسپلنکتومی کمتر از 20000 mm^3 بود. در این مطالعه جهت بررسی عوامل موثر در پاسخ به درمان اسپلنکتومی سن بیماران به استروئید و پاسخ موقت به IVIG مورد ارزیابی قرار گرفت. در این مطالعه پاسخ به اسپلنکتومی به صورت زیر تعریف شد:

الف) پاسخ مناسب به اسپلنکتومی: افزایش تعداد پلاکت به بیش از 150000 mm^3 متعاقب اسپلنکتومی و پایداری این افزایش بمدت یکسال یا بیشتر بدون هیچ دخالت درمانی اضافه که این گروه P نام گرفتند.

ب) پاسخ نسبی به اسپلنکتومی: افزایش تعداد پلاکت به حدود 50000 mm^3 یا بالاتر متعاقب اسپلنکتومی تنها یا با سایر دخالتهای درمانی متعاقب اسپلنکتومی.

ج) عدم پاسخ به اسپلنکتومی: عدم افزایش تعداد پلاکتها علی رغم انجام اسپلنکتومی و درمانهای طبی متعاقب آن و یا افزایش تعداد پلاکت بمیزان کمتر از 50000 mm^3 که این گروه N (Negative) نام گرفتند.

گروه P شامل ۱۰ بیمار از ۱۸ بیمار مورد مطالعه بود (۵۵/۶٪). گروه با پاسخ نسبی شامل یک بیمار بود (۵/۶٪)؛ در این بیمار پس از اسپلنکتومی تعداد پلاکت در حد کمتر از 100000 mm^3 باقی ماند، سپس با استفاده از وین کریستین تعداد پلاکت به 40000 mm^3 و با استفاده از IVIG و کورتیکو استروئید تعداد پلاکت به 370000 mm^3 رسید. پس از ابتلاء بیمار به تیفوئید مجدداً تعداد پلاکتها کاهش یافت.

بدلیل اینکه این گروه تنها شامل که بیمار بود جزء گروه عدم پاسخ به اسپلنکتومی منظور شد. گروه N شامل ۷ بیمار از ۱۸ بیمار مورد مطالعه بود (۳۸/۸٪).

نتایج

از ۱۸ بیمار مبتلا به ITP مزمن که تحت اسپلنکتومی قرار گرفتند و بیش از یکسال برای پیگیری مراجعه نمودند نتایج زیر بدست آمد:

حداقل مدت بررسی برای پاسخ به درمان در این مطالعه یکسال در نظر گرفته شد. بیمارانی که ۸-۴ سال از زمان اسپلنکتومی آنها می‌گذشت طی این مدت پلاکت طبیعی داشتند. در آنالیز آماری متغیرها بین بیمارانی که به اسپلنکتومی پاسخ درمانی مناسب داده‌اند (گروه P) و بین بیمارانی که به اسپلنکتومی پاسخ درمانی نامناسب داده‌اند (گروه N) در هیچ یک از متغیرها بجز فاکتور سن اختلاف معنی‌داری وجود نداشت.

همچنین بغیر از فاکتور سن هیچ فاکتور دیگری پیشگویی کننده نحوه پاسخ به درمان اسپلنکتومی نبود. میانگین سن در گروه P ۵/۴۸ سال و در گروه N ۸/۲۵ سال بود.

بنابراین بر طبق نتایج فوق شاید بتوان گفت که پاسخ به درمان اسپلنکتومی در مواردیکه ITP در سنین پایینتر بروز می‌کند و یا تشخیص داده می‌شود و نیز در مواردیکه اندیکاسیون اسپلنکتومی زودتر تعیین می‌شود مناسب‌تر از پاسخ به درمان اسپلنکتومی در سنین بالاتر می‌باشد (۱۵ و ۱۶).

از طرف دیگر از ۱۰ بیمار گروه P، ۶ بیمار در ۵ روز اول بعد از اسپلنکتومی شمارش پلاکت معادل 500000 mm^3 و یا بیشتر داشتند و از ۸ بیمار گروه N تنها ۲ نفر پلاکت بالای 500000 mm^3 داشتند.

مطابق بررسی فوق و نیز همانگونه که در کتب هماتولوژی و پاره‌ای مقالات ذکر شده است بیمارانی که شمارش پلاکتی آنها پس از اسپلنکتومی به 500000 mm^3 یا بیشتر افزایش یابد پاسخ موفقیت‌آمیز به درمان نشان داده‌اند (۱۵ و ۱۶).

اما این نتیجه‌گیری نمی‌تواند بطور مطلق بکار رود زیرا از بیماران مورد مطالعه ما ۲ بیمار علی‌رغم اینکه در ابتدا پلاکت بالای 500000 mm^3 داشتند بعداً به اسپلنکتومی پاسخ نداده‌اند.

در مورد پاسخ موقت به استروئیدها در شروع بیماری و استفاده از این پاسخ بعنوان معیار پیشگویی کننده پاسخ به اسپلنکتومی گزارشهای متعددی وجود دارد ولی

از ۱۸ بیمار مورد مطالعه ۱۶ بیمار قبل از اسپلنکتومی استروئید (پردنیزولون) دریافت کردند که از این تعداد تنها در ۴ بیمار افزایش موقتی تعداد پلاکت (در حدود 150000 mm^3) وجود داشت.

از این ۴ بیمار ۳ نفر پس از اسپلنکتومی به افزایش قابل توجه تعداد پلاکتها رسیدند. بر عکس، از مان ۱۲ بیماریکه قبل از اسپلنکتومی استروئید دریافت کردند اما افزایش تعداد پلاکت نداشتند فقط ۷ بیمار پس از اسپلنکتومی افزایش پلاکت قابل قبول داشتند.

آزمون فیشر نشان داد که بین پاسخ به درمان با اسپلنکتومی و درمان با استروئید (پردنیزولون) رابطه معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/8$).

در ۷ بیمار از ۱۷ بیماریکه قبل از اسپلنکتومی IVIg دریافت کردند، پلاکت طور موقت در حد 150000 mm^3 - 50000 افزایش یافت. از این ۷ بیمار، ۵ بیمار به اسپلنکتومی پاسخ مناسب دادند (گروه P) و ۲ نفر به اسپلنکتومی پاسخ ندادند (گروه N).

آزمون فیشر نشان داد که بین پاسخ به درمان اسپلنکتومی و میزان افزایش پلاکت در درمان با IVIg رابطه معنی‌داری وجود نداشت ($P=0/6$).

در این مطالعه تعداد پلاکتها در فواصل زمانی ۵ روز، یک ماه، ۶ ماه و یکسال پس از جراحی مورد بررسی قرار گرفت. از ۱۰ بیمار گروه P، ۶ بیمار در ۵ روز اول بعد از جراحی شمارش پلاکتی در حدود 500000 mm^3 و یا بالاتر داشتند و از ۸ بیمار گروه N تنها ۲ نفر شمارش پلاکت بالای 500000 mm^3 داشتند.

بحث

از تحلیل نتایج حاصله از پرونده‌ها ۱۸ بیمار متلا به ITP مزمن (اسپلنکتومی شده) در بیمارستان حضرت علی‌اصغر (ع) می‌توان گفت که اسپلنکتومی یک روش درمانی مناسب در این بیمارستان بود.

۵۵/۶٪ بیماران پس از اسپلنکتومی شمارش پلاکت نرمال داشتند، که با آمار مراکز دیگر مطابقت دارد (۱۲، ۱۳ و ۱۴).

5- Nathan DG., Oskis F., Management of the patient with chronic ITP. Hematology of infancy & childhood 5th ed Philadelphia, W.B.Saunders, 1998, 43: 1598.

6- Lanzkowsky P., Splenectomy in pediatric haematology oncology Third ed, Orlando, Academic press.

7- McMillan R., Longmire RL., Yelenosky R., et al., Immunoglobulin synthesis in vitro by splenic tissue in idiopathic thrombocytopenic. Purpura. Neglj Med 1972, 286: 6.

8- McMillan R., Long mire RL., Yelenosky R., et al., Quantitation of platelet binding IgG produced in vitro by spleen from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Nenglj Med 1974, 291: 812.

9- Lusher JM., Zueser WW., Idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. J pediatry 1966, 68: 971.

10- Platelet transfusion therapy. National institutes of health consensus development conference statement, 1986, oct 8, 6(7): 1-6.

11- Lusher JM., Emami A., Karindranath Y., et al., Idiopathic thrombocytopenic purpura in children. Am J pediatr hematoloncol, 1984, 6: 149-57.

12- Linet MS., Nyreno Gridler G., et al., Causes of death among patients surviving at least one year following splenectomy. Am J Surg 1996, 172: 320-323.

13- Stasir Stipa E., Masi M., et al., Long-term observation of 208 adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Am J Med 1995, 98: 436-442.

14- Bussel JB., Schulman I., Hilgartenr MW., et al., Intravenous use of gammaglobulin in the treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura as a means to defer splenectomy. J Pediatr 1983, 103: 651-654.

15- Lusher JM., Warriar I., Use of intravenous gamma globulin in children and adolescents with idiopathic thrombocytopenic purpura and other immune thrombocytopenias. Am J Med 1987, 83: 10-16.

16- Linaresm Cervero A., Colomina P., et al., Chronic idiopathic thombocytopenic purpura in the elderly. Acte hematol 1995, 93: 80-82.

عقیده عمومی بر این است که این پیش‌بینی صحیح نیست (۱۷).

در بررسی اخیر نیز ارتباط معنی‌دار بین پاسخ به استروئید و اسپلنکتومی وجود نداشت.

گزارش شده است که پاسخ موقتی اولیه به IVIg می‌تواند سبب پاسخ به اسپلنکتومی شود ولی مطالعاتی که توسط گروه Jame Bussel انجام شد خلاف آنرا ذکر کرده است (۱۸ و ۱۹).

در مطالعه حاضر ۷ بیمار از ۱۷ بیماریکه قبل از اسپلنکتومی IVIg دریافت نمودند، ۵ نفر بعداً به اسپلنکتومی نیز پاسخ دادند؛ اگر چه در این رابطه بعلت حجم کم نمونه‌ها اتباط معنی‌داری پیدا نشد ولی با توجه باینکه این ۵ بیمار نیمی از بیماران گروه P را تشکیل می‌دهند و ۲ بیمار دیگر که پاسخ ندادند یک چهارم گروه N را تشکیل می‌دهند بنظر می‌رسد بیمارانی که قبل از اسپلنکتومی با درمان IVIg افزایش قابل قبول در تعداد پلاکت داشتند بعداً پاسخ مناسب‌تر داده‌اند.

همه بیماران حداقل چهار هفته قبل از اسپلنکتومی واکسن پنوموکوک و عده‌ای نیز واکسن منگوکوک دریافت داشتند و پس از آن قرص پنی‌سیلین V را بصورت روزانه و یا آمپول بنزاتین پنی‌سیلین را بصورت ماهانه دریافت نمودند. در این مطالعه میزان مرگ و میر (mortality rate) و میزان عفونت پس از اسپلنکتومی صفر بود.

منابع

1- Nieminen U., Peltola H., Syrjala MT., et al., Acute thrombocytopenia following measles, mumps and rubella vaccination. Acta paediatr 1993, 82: 267.

2- Jones HW., Cantins LM., The history of purpura hemorrhagica. Annmed hist, 1933, 5: 349.

3- Nathan DG., Oskis F., Clinical course of ITP in children. Hematology of infancy & childhood 5th ed Philadelphia, W.B.Saunders, 1998, 43: 1591.

4- Keid MM., Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura, Incidence treatment and outcome. Arch dischild 1995, 72: 125.

17- Blanchette V., Freedman J., Garvey B., Management of chronic immune thrombocytopenic purpura in children and adults. *Semin Hematol* 1998(Suppl 1), 35: 36-51.

18- Lawc., Marcacciom., Tamp., et al., High dose intravenous immune globulin and the response to splenectomy in patients with idioputhic throbocytopenic purpura. *Nenjl J Med* 1997, 336: 1494-1498.

19- James B., Bussel, Splenectomy-Sparing startegies for the treatment and long-term Maintenance of chronic idiopathic (immune) thrombocytic purpura *semin hematol* 2000, 37: 1-4.

20- Schilling RF., Estimating the risk for sepsis after splenectomy in hereditary spherocytosis. *Ann intern Med* 1995, 122: 187-188.

PURPURA FULMINANT AND CEREBRAL VENOUS THROMBOSIS IN 3 NEWBORNS WITH HOMOZYGOUS PROTEIN-C DEFICIENCY

*Sh. Ansari, MD^I M. Jallali, MD^{II} H. Samai, MD^{III}

ABSTRACT

Protein-c deficiency is a rare disease that is two form: Homozygote and Heterozygote. Protein-c circulates in healthy adult Plasma is valu ranging from 70-140 Percent. Protein-C level in newborns are 20-40 Percent of normal adult level. Newborn with homozygote protein-C deficiency almost always manifest skin necrosis, fulminant purpura after birth and or central nervous system thrombosis. Mutation is near the active site of the protein-C and DNA analysis shows double variant.

Treatment option includes Fresh Frozen Plasma (FFP) and Protein-C concentrate in the acute phase follows by oral anticoagulant therapy.

Three pateints were refered to Hazrat Ali Asghar Pediatrics Hospital, with developed skin necrosis on the abdomen and upper extrimitis, after 24 hours of life. One case had CNS hemorrhage after anti-coagulation therapy. Their protein-C activity were less than 1% and for their parents were less than 60%.

Key Words: 1) Protein-C deficiency 2) Purpura fulminant 3) Skin necrosis

I) Assistant professor of pediatrics haemctology and oncology, Hazrat Ali-e Asghar Hospital, Zafar st., Modarres expressway, Iran Univesity of Medical Sciences Health and Services, Tehran, Iran. (*Corresponding author)

II) Professor of pediatrics cardiology, Hazrat Ali-e Asghar Hospital, Zafar st., Modarres expressway, Iran Univesity of Medical Sciences Health and Services, Tehran, Iran.

III) Professor of Neonatology, Hazrat Ali-e Asghar Hospital, Zafar st., Modarres expressway, Iran Univesity of Medical Sciences Health and Services, Tehran, Iran.