

بررسی علائم بالینی و آزمایشگاهی آرتريت عفونی در بیماران بستری در مجتمع

آموزشی درمانی حضرت رسول اکرم(ص) طی سالهای ۱۳۷۷-۱۳۷۰

چکیده

آرتريت عفونی یکی از شایعترین علل تخریب مفصلی می‌باشد. هدف از این مطالعه گزارش تابلوی بالینی و علائم آزمایشگاهی ۶۰ بیمار با تشخیص آرتريت عفونی می‌باشد. این بیماران از بین ۱۴۰ بیمار که طی سالهای ۱۳۷۰-۱۳۷۷ و با تشخیص آرتريت عفونی در بخشهای مختلف بیمارستان حضرت رسول اکرم (ص) بستری بودند انتخاب شدند. تشخیص بیماری در تمام موارد بوسیله کشت مایع مفصل تایید گردید. ۴۰٪ بیماران زن و ۶۰٪ آنان مرد بودند. در ۱۲٪ بیماران آرتريت عفونی در بیش از یک مفصل و در ۱۰٪ آنها همزمان استئومیلیت وجود داشت. مفصل زانو در ۶۷/۷٪ موارد و مفصل هیپ در ۲۲٪ موارد مبتلا بود. همچنین شایعترین ارگانیسیم (۷۲٪ موارد) در کشت مفصل بیماران استافیلوکوک طلایی بود. در ۵٪ موارد بیماری زمینه‌ای مفصلی یا غیرمفصلی وجود داشت که شایعترین آنها آرتريت روماتوئید بود. با توجه به اینکه، استافیلوکوک طلایی شایعترین عامل آرتريت عفونی می‌باشد درمان تجربی (empirical) جهت این ارگانیسیم تا آماده شدن جواب کشت توصیه می‌شود.

*دکتر فاطمه شیرانی I

عباس زارعی II

کلید واژه ها: ۱- آرتريت عفونی ۲- استافیلوکوک طلایی

مقدمه

IL-1 و TNF باعث تخریب مفصل و غضروف آن می‌شود بطوریکه ۴۸ ساعت بعد از شروع عفونت، تخریب کندروسیتها آغاز می‌شود (۱). در بیش از ۶۰٪ موارد درگیری بصورت تک مفصلی است. همچنین در بیش از نیمی از بیماران زانو شایعترین مفصل مبتلاست. مفصل مبتلا دچار گرمی، قرمزی و درد شدید می‌شود. تب در بیش از ۸۰٪ موارد وجود دارد. لکوسیتوز خون محیطی و انحراف به چپ در لام خون محیطی بیماران وجود دارد. مایع مفصل معمولاً بیش از 50000 mm^3 سلول دارد که بیش از ۸۵٪ آن سلولهای پلی‌مرفونوکلئر می‌باشند (۲ و ۳). کشت مایع مفصل در بیش از ۹۰٪ موارد مثبت است و در بیش از ۲/۲ موارد ارگانیسیم جدا شده استافیلوکوک طلایی می‌باشد

آرتريت عفونی یکی از علل شایع تخریب مفصلی می‌باشد. پیش آگهی آن در دو دهه اخیر تفاوت چندانی ننموده است. عامل عفونی در اکثر موارد از طریق هماتوژن وارد مفصل می‌شود، ولی از طریق (استخوان و نسوج نرم اطراف مفصل) نیز گرفتار می‌شود. در بیماریهای مفصلی مانند آرتريت روماتوئید و بیماریهای زمینه‌ای مثل نارسایی مزمن کلیه، هموگلوبینوپاتیها، AIDS، افراد مسن و نیز شیرخواران شانس ابتلا بیشتر است. بعلت عدم وجود غشاء بازال در سینویوم، ارگانیسیم براحتی در زیر سلولهای سینوویال تکثیر یافته ایجاد آبسه‌های کوچک (microabscess) می‌نماید و سپس وارد فضای مفصل می‌شود. ازدیاد تعداد میکروب و از طرفی آزاد شدن واسطه‌های التهابی مثل

این مقاله در یازدهمین کنگره بیماریهای داخلی ارائه شده است. تهران، اردیبهشت ۱۳۷۹.

I) فوق تخصص و استادیار روماتولوژی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران (* مولف مسؤول)

II) دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

بیماری در آنها بوسیله با کشت مایع مفصل قطعی بود انتخاب شدند. اطلاعات موجود در این ۶۰ پرونده استخراج و آنالیز شد.

نتایج

از ۶۰ بیمار مبتلا به آرتریت عفونی، ۲۵ نفر (۴۰٪) زن و ۳۵ نفر (۶۰٪) مرد بودند. سن بیماران از ۱۸ روز تا ۷۸ سال متغیر بود. بیماران به سه گروه سنی زیر ۱۶ سال، ۱۶-۵۰ سال و بیش از ۵۰ سال تقسیم شدند. ۳۰ نفر (۵۰٪) شامل ۱۱ زن و ۱۹ مرد در گروه سنی اول، ۲۱ نفر (۳۵٪) شامل ۹ زن و ۱۲ مرد در گروه سنی دوم و ۹ نفر (۱۵٪) شامل ۵ زن و ۴ مرد در گروه سنی سوم قرار گرفتند. در ۷ نفر (۱۲٪) بیش از یک مفصل مبتلا بود. در ۶ نفر ۲ مفصل و در یک نفر نیز ۳ مفصل مبتلا بود. در ۴۶ مورد (۷۷٪) مفصل زانو، ۱۵ مورد (۲۲٪) مفصل هیپ، دو مورد (۳٪) مفصل مچ پا، ۴ مورد (۶٪) مفصل آرنج، و یک مورد (۱/۵٪) نیز مفصل مچ دست گرفتار بود.

اطلاعات مربوط به مفاصل مبتلا براساس فرم ابتلا، نوع مفصل و نیز بر حسب سن ابتلا در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

در ۶ بیمار (۱۰٪) استئومیلیت به همراه آرتریت عفونی وجود داشت. از نظر علائم بالینی بجز درد و تورم، تب در ۴۲ بیمار (۷۰٪) وجود داشت. لکوسیتوز بیش از $3 \times 10^9 \text{ mm}^3$ در ۴۱ بیمار (۷۰٪) و ESR بیش از ۳۰ میلی‌متر در ساعت اول در ۴۸ بیمار (۸۰٪) وجود داشت.

تشخیص آرتریت عفونی بوسیله بررسی مایع مفصل از لحاظ کشت و نیز جداکردن ارگانیزم از مایع مفصل می‌باشد. رادیولوژی بعد از هفته اول تغییرات تخریبی مفصل را نشان می‌دهد که در مواردی با استئومیلیت همراه است (۱). درمان بیماران با آنتی‌بیوتیک مناسب براساس کشت مایع مفصل و نیز در بعضی موارد مداخله جراحی می‌باشد.

پیش آگهی بیماران در درگیری چند مفصلی و همراهی با بیماریهای زمینه‌ای نامطلوب می‌باشد و گاهی نیز مرگ‌ومیر به همراه خواهد داشت.

از آنجائیکه در ایران بررسی جامعی در این زمینه انجام نشده است تصمیم به انجام این مطالعه گرفته شد. هدف از این بررسی گزارش علائم بالینی و آزمایشگاهی ۶۰ بیمار مبتلا به آرتریت عفونی است که طی سالهای ۱۳۷۷-۱۳۷۰ در مجتمع آموزشی درمانی حضرت رسول اکرم (ص) بستری بودند.

روش بررسی

این مطالعه بصورت گذشته‌نگر و با استفاده از بررسی پرونده بیماران انجام شد. تعداد ۱۴۰ پرونده با تشخیص آرتریت عفونی طی سالهای ۱۳۷۷-۱۳۷۰ در بایگانی بیمارستان موجود بود. بیماران در بخشهای روماتولوژی، ارتوپدی و اطفال بستری بودند. بعلت ناقص بودن اطلاعات و یا عدم تشخیص قطعی، از بین ۱۴۰ پرونده با تشخیص آرتریت عفونی، فقط ۶۰ پرونده که تشخیص

جدول شماره ۱- درگیری مفاصل در آرتریت عفونی براساس فرم ابتلا و نوع مفصل گرفتار در ۶۰ بیمار (۶۸ مفصل گرفتار) بر حسب سن

سن بیمار	تعداد بیمار	فرم ابتلا آرتریت عفونی			نوع مفصل گرفتار	
		تک مفصلی	چند مفصلی*	زانو	سایر مفاصل	استئومیلیت
کمتر از ۱۶ سال	۳۰	۲۶	۴	۲۴	۹	۴
محدوده ۱۶-۵۰ سال	۲۱	۱۸	۳	۱۴	۶	۲
بیشتر از ۵۰ سال	۹	۹	۰	۸	۰	۰
جمع	۶۰	۵۳	۷	۴۶	۱۵	۶

* در ۶ بیمار دو مفصل و در یک بیمار ۳ مفصل همزمان مبتلا به آرتریت عفونی بود.

کشت مایع مفصل در تمامی بیماران (۶۰ بیمار با ۶۸ مفصل مبتلا) مثبت بود. در ۴۹ مفصل (۷۲٪) عامل بدست آمده از کشت استافیلوکوک طلایی بود. باسیل گرم منفی دومین ارگانیزم شایع (۱۷/۶٪) در کشت مفصل بیماران بود. جدول شماره ۲ نتیجه کشت مایع مفصل در ۶۸ مفصل مبتلا را در گروههای سنی مختلف نشان می‌دهد. جدول شماره ۳ نیز نتیجه کشت مایع مفصل را در گروه سنی زیر ۱۶ سال به تفکیک گروههای سنی (زیر ۲ سال، ۲-۵ سال و ۵-۱۶ سال) نشان می‌دهد.

سی بیمار (۵۰٪) مشکل زمینه‌ای (اعم از مفصلی یا غیرمفصلی) داشتند که شامل این موارد بود: ۱۰ مورد آرتريت روماتوئید، ۲ مورد آرتريت روماتوئید جوانان، ۲ مورد هموگلوبینوپاتی، ۴ مورد حوادث عروقی مغز (CVA) به همراه زخم بستر، ۱ مورد دیابت، ۱ مورد پلی‌میوزیت و اسکرودرمی، ۱ مورد مصرف طولانی مدت استروئید به علت آسم، ۱ مورد واسکولیت، ۱ مورد پروتز مفصل هیپ، ۳ مورد سابقه تروما و تزریق مفصلی و ۳ مورد سابقه آرتروسکپی.

جدول شماره ۲- نتایج کشت مایع مفصل در بیماران دچار آرتريت عفونی با ۶۸ مفصل مبتلا بر حسب سن

نتیجه کشت	تعداد مفصل	گروه سنی
استافیلوکوک طلایی: ۲۴ مورد استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A: ۳ مورد باسیل گرم منفی: ۷ مورد	۳۴	کمتر از ۱۶ سال
استافیلوکوک طلایی: ۱۸ مورد استافیلوکوک اپیدرمیدیس: ۲ مورد استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A: ۲ مورد باسیل گرم منفی: ۳ مورد	۲۵	۱۶-۵۰ سال
استافیلوکوک طلایی: ۷ مورد باسیل گرم منفی: ۲ مورد	۹	بیشتر از ۵۰ سال

جدول شماره ۳- نتایج کشت مایع مفصل در بیماران دچار آرتريت عفونی در گروه سنی زیر ۱۶ سل (۳۴ مفصل مبتلا)

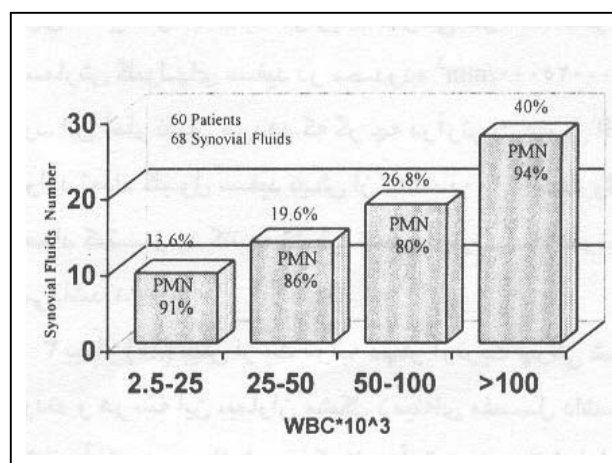
نتیجه کشت	تعداد مفصل	گروه سنی
استافیلوکوک طلایی: ۴ مورد باسیل گرم منفی: ۴ مورد استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A: ۲ مورد	۱۰ مفصل	کمتر از ۲ سال
استافیلوکوک طلایی: ۴ مورد باسیل گرم منفی: ۲ مورد استرپتوکوک بتا همولیتیک گروه A: ۱ مورد	۷ سال	۲-۵ سال
استافیلوکوک طلایی: ۱۶ مورد باسیل گرم منفی: ۱ مورد	۱۷ سال	۵-۱۶ سال

می‌شد. در مطالعات دیگر چند مفصلی بودن در ۱۵٪ و درگیری زانو در ۶۰٪ موارد ذکر شده است و نیز ۱۰٪ بیماران دچار استئومیلیت همراه با آرتريت چرکی بودند (۱ و ۴).

در گروه سنی زیر ۱۶ سال، ۴ نفر (۱۳٪) دچار آرتريت چند مفصلی و ۴ نفر (۱۳٪) نیز دچار استئومیلیت بودند. همچنین گرفتاری مفصل زانو ۷/۶٪ موارد (۲۴ مفصل) را تشکیل می‌داد. در سایر مطالعات، درگیری چند مفصلی در این گروه سنی در ۸٪ موارد و آرتريت عفونی زانو در ۴۹٪ موارد ذکر شده است و استئومیلیت نیز در ۱۶-۱۳ درصد موارد به همراه آرتريت عفونی وجود داشته است (۲ و ۵). در این مطالعه در گروه افراد مسن (بیش از ۵۰ سال) هیچ مورد آرتريت چرکی چند مفصلی وجود نداشت. ۸ مفصل زانو (۸/۸٪) در این گروه سنی وجود داشت. در مطالعه دیگری درگیری چند مفصلی ۱۷٪ و درگیری زانو در ۵۵٪ موارد ذکر شده است. اختلاف زیاد آمار بیماران گروه افراد مسن در این مطالعه با سایر مطالعات احتمالاً بعثت کم بودن تعداد نمونه در این گروه می‌باشد (۱ و ۶).

با توجه به اینکه در اکثر موارد آرتريت عفونی در زانو بروز می‌نماید تشخیص آن با بررسی مایع مفصل - که به راحتی در دسترس می‌باشد - قابل انجام بوده و درمان هر چه سریعتر را باعث می‌شود. بررسی رادیولوژیک در این بیماران توصیه می‌شود، زیرا گاهی استئومیلیت همراه در آرتريت عفونی وجود دارد (۲، ۶ و ۷). ۱۶٪ (۱۰ نفر) از بیماران مبتلا به آرتريت عفونی دچار بیماری آرتريت روماتوئید بودند. ۳ نفر از این ۱۰ نفر در گروه سنی ۵۰ - ۱۶ سال بودند و ۷ نفر نیز بیش از ۵۰ سال داشتند. در ۵ مورد (۵۰٪) درگیری بیش از یک مفصل وجود داشت و همه بیماران از کورتیکواستروئید با میزان کمتر از ۱۰ میلی‌گرم روزانه استفاده می‌کردند. ۶ نفر نیز متوترکسات مصرف می‌کردند. در این گروه یک مورد مرگ در بیماری با درگیری چند مفصلی و سپتی‌سمی وجود داشت. درگیری چند مفصلی در این بیماران در مطالعه دیگری ۴۹٪ ذکر شده است (۸ و ۹). در این بیماران بعثت مصرف داروهای مهار کننده سیستم ایمنی و تخریب زمینه‌ای مفصل شانس

در بررسی مایع مفصل در ۶۸ مفصل مبتلا، تعداد گلبول سفید از $47000-137000/mm^3$ متغیر بود و درصد سلولهای پلی‌مرفونوکلئر آن از ۷۲-۹۸ درصد متغیر بود. نمودار شماره ۱ تعداد گلبول سفید و متوسط درصد پلی‌مرفونوکلئر ۶۸ مایع مفصل را در ۶۰ بیمار نشان می‌دهد.



نمودار شماره ۱ - تعداد گلبولهای سفید و متوسط سلولهای پلی‌مورفونوکلئر در بیماران مبتلا به آرتريت عفونی

در ۴۱ بیمار (۶۶٪) علاوه بر درمان آنتی‌بیوتیک درناز جراحی نیز انجام شد.

بحث

در این بررسی فقط ۶۰ بیمار مبتلا به آرتريت عفونی با کشت مثبت مایع مفصل که تشخیص آنها قطعی بود انتخاب شدند و ۸۰ بیمار دیگر بعثت فقدان تشخیص قطعی از مطالعه خارج شدند. بر اساس آمار مندرج در کتب مرجع حداکثر تا ۹۰٪ موارد کشت مایع مفصل در آرتريت عفونی مثبت خواهد شد. علت منفی شدن کشت مایع مفصل در آرتريتهای عفونی وجود ارگانيسمهای خاص و ناشایع، اشکالات آزمایشگاهی یا درمان ناقص آرتريت عفونی می‌باشد (۲ و ۴).

در بررسی ۶۰ بیمار مبتلا به آرتريت چرکی در این مطالعه، در ۱۲٪ موارد (۷ نفر) بیش از یک مفصل گرفتار بود. در ۶۷/۷٪ موارد (۴۶ مورد) زانو مفصل مبتلا را شامل

این ارگانیزم در مواقعی که هنوز نتیجه کشت در دسترس نیست نشان می‌دهد (۴ و ۶).

تعداد گلبول سفید مایع مفصل بیماران طیف متغیری داشت بطوریکه در ۹ نفر (۱۵٪) تعداد گلبول سفید $25000-25000/mm^3$ و در ۲۴ نفر (۴۰٪) بیش از در $10000 mm^3$ میلی‌متر مکعب بود. در یک مطالعه دیگر بر روی ۵۰ بیمار مبتلا به آرتریت عفونی، در ۱۲٪ موارد شمارش گلبولهای سفید در محدوده $25000-25000/mm^3$ بود. این آمار نشان می‌دهد که گرچه در آرتریت عفونی اکثر موارد تعداد گلبول سفید بیش از $50000 mm^3$ است ولی تعداد کمتر رد کننده تشخیص آرتریت عفونی نمی‌باشد (۱، ۷ و ۱۰).

۲ بیمار (۵٪) بیش از یک مرتبه دچار آرتریت چرکی شده بودند و هر سه این بیماران مشکل زمینه‌ای مفصل داشتند (۲ نفر آرتریت روماتوئید و یک نفر آرتریت جوانان). این مسئله نشان می‌دهد به فکر این بیماری بودن و تشخیص آرتریت چرکی در این گروه از بیماران اهمیت ویژه‌ای دارد (۲ و ۳).

در نهایت، تشخیص هر چه سریعتر و بموقع آرتریت عفونی، بخصوص در حضور بیماریهای زمینه‌ای از اهمیت خاصی برخوردار است. درگیری چند مفصلی چندان نادر نیست. جهت پیشگیری از عوارض آرتریت عفونی با کمک بررسیهای آزمایشگاهی بخصوص بررسی مایع مفصل ضروری می‌باشد. همچنین درمان تجربی (empirical) جهت پوشش دادن استافیلوکوک طلایی هر چه سریعتر باید انجام شود.

منابع

1- Robert W., Icke: Bacterial arthritis. In koopman WJ: A Textbook of rheumatology, Arthritis and allied conditions 13 thed, Baltimore, william and wilkins, 1997, PP: 2253-2287.

2- Don L., Goldenberg: Bacterial arthritis. In Kelley WN, Harris ED, Ruddy S., et al., Textbook of rheumatology, 15 th ed, Philadelphia; W.B.Saunders 1997. PP: 1435-47.

آرتریت عفونی افزایش می‌یابد. بر طبق آمار این بیماران بمیزان ۵٪ در سال شانس ابتلا به آرتریت عفونی دارند. از طرفی ابتلا چند مفصل به آرتریت عفونی را باید از شعله‌ور شدن بیماری زمینه‌ای در این بیماران افتراق داد (۲ و ۴).

تب در ۴۲ نفر (۷۰٪)، لکوسیتوز بیش از در $10000 mm^3$ ۴۱ نفر (۷۰٪) و ESR بیش از ۳۰ میلی‌متر در ساعت اول در ۴۸ نفر (۸۰٪) از بیماران وجود داشت. این مسئله بیانگر آن است که استفاده از روشهای آزمایشگاهی در تشخیص آرتریت عفونی تا حد زیادی کمک کننده است.

در ۳۰ بیمار (۵۰٪) مشکل زمینه‌ای در مفصل یا خارج مفصل وجود داشت. بخصوص در گروه سنی بیش از ۵۰ سال که این رقم به ۷۸٪ (۷ نفر) می‌رسید. این میزان در مطالعه دیگری ۷۱٪ ذکر شده است (۶). بنابراین در حضور بیماریهای زمینه‌ای مفصل مثل آرتریت روماتوئید یا بیماریهای غیر مفصلی مانند دیابت و هموگلوبینوپاتی باید به فکر آرتریت چرکی بود (۱، ۴ و ۷).

از ۴۹ مفصل (۷۲٪) در کشت مایع مفصل استافیلوکوک طلایی جدا شد. در مطالعات دیگر این رقم حدود ۶۰٪ ذکر شده است. در همه گروههای سنی (بجز گروه سنی زیر ۲ سال) بیش از ۲/۳ موارد کشت مایع مفصلی را استافیلوکوک شامل می‌شد. در گروه سنی شیرخواران (زیر ۲ سال) ۴۰٪ موارد را استافیلوکوک تشکیل می‌داد. در گروه سنی شیرخواران در سایر منابع ارگانیزم گرم منفی و استرپتوکوک بتا همولیتیک ارگانیزم شایع ذکر می‌شود. از ۶ ماهگی تا ۵ سالگی هموفیلوس آنفلوآنزا ارگانیزم شایع محسوب می‌شود. از کشت بیماران مطالعه اخیر هیچ مورد هموفیلوس گزارش نشد که احتمالاً بعلت اشکال در کشت مایع مفصل و روش تشخیص آزمایشگاهی می‌باشد (۳ و ۵).

همچنین در کشت مایع مفصل بیماران هیچ مورد گونوکوک جدا نشد که احتمالاً بعلت عدم کشت مایع مفصل بر روی محیط کشت خاص این ارگانیزم می‌باشد. وجود استافیلوکوک بعنوان ارگانیزم شایع در آرتریت عفونی اهمیت درمان تجربی (empirical) را برای پوشش دادن به

- 3- Maren L., Mahowald: Septic Arthritis. In Klippel JH: Primer on the rheumatic disease 11th ed, Atlanta, Arthritis foundation, 1997, PP:196-201.
- 4- Goldenberg DL., Bacterial arthritis, *curr opin Rheumatol*, 1995, 7, PP:310-320.
- 5- Welkoc J., Long SS: Pyogenic Arthritis in the infants and children: a review of 95 cases, *pediatr infect Dis* 1986, 5, PP:669-676.
- 6- Vincent GM., Amirault JD: septic Arthritis in the elderly, *clin orthop* 1990, 251, PP: 240-245.
- 7- Baker DG., sehumacher HR: Acute monoarthritis, *New Eng J Med* 1993, 329, PP: 1013-1020.
- 8- Goldenberg DL: Infectious Arthritis complicating Rheumatoid Arthritis and other chronic rheumatic disorder, *Arthritis Rheum*, 1989, 32, PP: 496-502.
- 9- Gardner GC, Weisman MH, Pyarthrosis in patients with Rheumatoid Arthritis. A report of 13 cases and review of the literatures from the past 40 years. *Am J Med*, 1990, 88, PP: 503-511.
- 10- Krey PL., Bailen DA: Synovial fluid leukocytosis., *Am J Med*, 1979, 67, PP: 436-442.

A STUDY OF INFECTIOUS ARTHRITIS IN HAZRAT RASUL-E AKRAM HOSPITAL (1991-1998)

^I ^{II}
**F. Shirani, MD A. Zarei*

ABSTRACT

Infectious arthritis is one of the most common causes of joint destruction. Our case study was taken from 140 patients of which 60 cases were selected, all of them were diagnosed with infectious arthritis by use of synovial fluid cultures. The male to female ratio was 3/2 (40% female, 60% male). Patients ages varied from 18 day infant to 78 years of age.

In 12% of patients, more than one joint was affected, 67.7% the knee joint, 22% hip joint, 10% concomitant osteomyelitis and in 5% underlying disease. The most frequently found microorganism was staphylococcus aureus (72%), and the most frequent underlying joint disease was rheumatoid arthritis. It has been determined that the knee joint is the most frequent joint involved in most cases of infectious arthritis.

We recommend empirical therapy against staphylococcus aureus in patients with infectious arthritis.

Key Words: 1) Infectious Arthritis 2) Staphylococcus aureus

This article is presented in the 11th congress of Internal medicine, may, 2000.

I) Assistant professor of Rheumatolog, Hazrat Rasul-e Akram Hospital, Niayesh st., Sattar khan Ave, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran (Corresponding author)*

II) Medical Student, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.