بررسی مقایسه‌ای سلول‌های مزوتلیال راکتیو و آدنوکارسینوم متاستاتیک در رنگ‌آمیزی معمول و مونوکلونال آنتی‌بادی CEA

*دکتر نوشین افشارمقدم I
دکتر پروین محزونی II
دکتر زهرا برکتین III

چکیده

افتراق سلول‌های مزوتلیال راکتیو و آدنوکارسینوم متاستاتیک در مایعات سروزی، بسیار مهم و گاهی مشکل آفرین بوده و کارسینوامبریونیک آنتی‌ژن(CEA) یک شاخص توموری با درجه اختصاصی خیلی بالا و حساسیت نسبتاً اندک جهت تشخیص این موارد از هم می‌باشد. این شاخص در ۸۰-۵۰٪ از آدنوکارسینوم‌های متاستاتیک مثبت و در سلول‌های مزوتلیال راکتیو منفی است. در این پژوهش ۸۵ نمونه مایع سروزی که به آزمایشگاه بیمارستان الزهرا(س) اصفهان ارجاع شده بودند، مورد بررسی قرار گرفت. از نمونه‌ها، بلوک‌های سلولی تهیه شد سپس رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ـ ائوزین و مونوکلونال آنتی‌بادی CEA انجام گردید. براساس نتایج به دست آمده در مورفولوژی ساده، موارد منفی، مثبت و مشکوک به ترتیب ۶۸/۲٪، ۲۱/۲٪ و ۱۰/۶٪ بود. در رنگ‌آمیزی مونوکلونال آنتی‌بادی CEA، از نتایج منفی گزارش شده در مورفولوژی ساده، ۹۴/۸٪ منفی و ۵/۲٪ مثبت مشاهده شد. از بین موارد مثبت و مشکوک، نتایج CEA مثبت به ترتیب ۴۴/۴٪ و ۵۰٪ به دست آمد. با توجه به نتایج این مطالعه، در نمونه‌هایی که رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین ـ ائوزین منفی و مثبت هستند، انجام شدن رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی ضروری نمی‌باشد زیرا هزینه این روش بالا بوده و در تشخیص این نمونه‌ها مفید نمی‌باشد بنابراین انجام دادن این رنگ‌آمیزی در موارد مشکوک پیشنهاد می‌گردد.

کلیدواژه‌ها: ۱ – سلول‌های مزوتلیال راکتیو ۲ – آدنوکارسینوم متاستاتیک ۳ – کارسینوامبریونیک آنتی‌ژن(CEA)

مقدمه

در افیوژن‌های بدخیم حفرات سروزی، گرفتاری ثانویه شایع‌تر از تومورهای بدخیم اولیه(مزوتلیوها) می‌باشد که در صورت گرفتاری این حفرات، پیش‌آگهی بیماری بد خواهد بود.[۱و ۲]

حساسیت تشخیصی روش‌های سیتولوژیکی(۷۰٪) در شناسایی موارد نئوپلاستیک بالاتر از روش‌های بیوپسی(۴۵٪) می‌باشد.[۳] در برخی از موارد تعداد سلول‌های بدخیم بسیار اندک بوده به طوری که غیرقابل افتراق از

این مقاله خلاصه‌ای است از پایان نامه دکتر زهرا برکتین جهت دریافت درجه دکترای تخصصی آسیب‌شناسی به راهنمایی دکتر نوشین افشار مقدم، سال ۱۳۸۲. هم‌چنین این مطالعه تحت حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان انجام شده است.

I) استادیار گروه آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی اصفهان.(*مولف مسئول)
II) دانشیار گروه آسیب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی اصفهان.
III) متخصص آسیب‌شناسی.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-04-29]

سلول‌های مزوتلیال هستند اما نکته مهم افتراق سلول‌های مزوتلیال راکتیو از آدنوکارسینوم متاستاتیک جهت پیش‌گیری از بروز نتایج مثبت کاذب می‌باشد.[٤] سلول‌های مزوتلیال از نظر مورفولوژی سلول‌هایی گرد با غشای سیتوپلاسمی نامشخص، هسته گرد تا بیضی، حاوی هستک منفرد و اتصالات سلولی به نام پنجره(Window) هستند.[٥]

سلول‌های حاوی واکوئل‌های دژنراتیو گاهی با آدنوکارسینوم تشخیص افتراقی پیدا می‌کنند.[٦] معیارهای تشخیصی سلول‌های نئوپلاستیک عبارتند از: سلول‌های بزرگ با نسبت هسته به سیتوپلاسم بالا، هسته هیپرکروم نامنظم، هستک برجسته و وجود تجمعات سلولی.[٧] متأسفانه برخی از آدنوکارسینوم‌ها مشخصات ذکر شده را نشان نمی‌دهند و روش‌های تکمیلی برای تشخیص مورد نیاز می‌باشد.[٨] روش ایمونوهیستوشیمی در تشخیص مایعات سروزی دارای اهمیت ویژه‌ای است.[٩و ١٠] بدین معنا که این روش را می‌توان در سوسپانسیون سلولی با استفاده از فلوسیتومتر[١١] انجام داد اما اغلب آزمایشگاه‌ها جهت کاهش مواد مصرفی نمونه‌های بلوک سلولی یا آماده‌سازی سیتوسپین را ترجیح می‌دهند.[١٢] CEAآنتی‌ژن تومورال جنینی(آنتی‌ژن اونکوفتال) بسیار با ارزشی است که توسط سلول‌های مزوتلیال عرضه نمی‌شود. این آنتی‌ژن توزیع وسیعی در سلول‌های بدخیم به خصوص آدنوکارسینوم‌های گوارشی و ریوی دارد[١٣-١٦] بنابراین دارای درجه اختصاصی بودن(Specificity) حدود ١٠٠٪ و حساسیت(Sensitivity) ٨٠-٥٠٪ می‌باشد.[٨] در این پژوهش مورفولوژی سلولی در رنگ‌آمیزی ساده با رنگ‌آمیزی مونوکلونال آنتی‌بادی CEA جهت افتراق سلول‌های مزوتلیال راکتیو و آدنوکارسینوم متاستاتیک در مایعات سروزی مورد مقایسه قرار گرفت.

روش بررسی

این مطالعه توصیفی روی ٨٥ مورد از نمونه‌های مایعات سروزی اگزوداتیو پریکارد، پریتوئن و پلور بیمارانی که به بیمارستان الزهرا(س) اصفهان ارجاع شده بودند، انجام شد. به علت حساسیت بالاتر سیتولوژی مایعات سروزی(٧٠٪) در مقایسه با بیوپسی(٤٥٪)، نمونه‌های سیتولوژی در این پژوهش مورد استفاده قرار گرفت.[٣] مایعات مورد نظر در ظرفی تمیز و خشک بدون ضد انعقاد یا ثابت کننده به بخش سیتولوژی ارسال می‌شدند.

برای هر مایع سروزی ٣ روش آماده سازی به کار برده شد که عبارت بودند از: ١- رنگ‌آمیزی مستقیم نمونه مرطوب با تولوییدن بلو جهت دید مستقیم ٢- رنگ‌آمیزی اسمیر مرطوب ثابت شده با پاپانیکولا ٣- تهیه بلوک سلولی و رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین. در ابتدا مایع به طور ماکروسکوپی از نظر نمای ظاهری و وجود لخته مورد بررسی قرار گرفت و پس از جدا کردن لخته‌های مشاهده شده، در داخل فرمالین ١٠٪ به مدت ٣٠ دقیقه قرار داده شدند. مایع باقی مانده به مدت ٥ دقیقه در دور ٢٠٠٠ در دقیقه، سانتریفوژ شد سپس از بالاترین قسمت سدیمان ١ یا ٢ قطره جهت تهیه اسمیر برداشته شد و با الکل اتیلیک ٩٥ درجه ثابت گردید.

جهت تهیه بلوک سلولی(cell block)، ٢ تا ٣ قطره پلاسما همراه با محلول ترومبین با باقی‌مانده سدیمان مخلوط شد و پس از ایجاد لخته، فرمالین ١٠٪ اضافه گردید و پس از آن به مدت نیم ساعت همراه با لخته‌های قابل مشاهده که قبلاً جدا شده بود وارد کاغذ صافی و دستگاه پروسس بافتی گردید.

پس از تهیه بلوک‌های پارافینی از آن‌ها برش‌های ٥ میکرونی برای رنگ‌آمیزی معمول(هماتوکسیلین ـ ائوزین) و ایمونوهیستوشیمی با آنتی‌بادی مونوکلونال CEA تهیه گردید سپس نمونه‌ها دپارافینیزه و رهیدراته شدند. بافرسیترات سدیم(PH=٦) برای تمام اسلایدها به کار برده شد و با استفاده از روش avidin biotin complex برای CEA رنگ‌آمیزی صورت گرفت.

رنگ‌آمیزی معمول(هماتوکسیلین ـ ائوزین) بلوک‌های سلولی تهیه شده همراه با اسمیرهای سیتولوژی(رنگ‌آمیزی پاپانیکولا) توسط یک آسیب‌شناس بررسی شد و به صورت مثبت، منفی، مشکوک گزارش گردید. رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی CEA نیز توسط یک آسیب‌شناس دیگر که از نتایج قبلی اطلاعی نداشت مورد بررسی قرار گرفت و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-04-29]

نتایج به صورت مثبت و منفی گزارش شد. در نهایت فراوانی نسبی موارد مزوتلیال راکتیو و آدنوکارسینوم متاستاتیک با ۲ روش ذکر شده مقایسه گردید.

نتایج

در کل ۸۵ نمونه مایع سروزی از نواحی پریتوئن، پلوروپریکارد مورد بررسی قرار گرفت که ٤٨ مورد مرد (٥٦/٥٪) و ۳۷ مورد زن (٤٣/٥٪) بودند. فراوانی نسبی نتایج سیتولوژی در رنگ‌آمیزی معمول پاپانیکولا، هماتوکسیلین ـ ائوزین و واکنش‌پذیری برای مونوکلونال آنتی‌بادی CEA در جدول‌های شماره ۱ و ۲ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱- فراوانی نسبی نتایج سیتولوژی براساس مورفولوژی سلولی در رنگ‌آمیزی معمول

مورفولوژی سلولی	تعداد	درصد
منفی	٥٨	٦٨/٢٪
مشکک	١٨	٢١/٢٪
مثبت	٩	٢١/٦٪

جدول شماره ۲- فراوانی نسبی واکنش‌پذیری سلول‌ها برای مونوکلونال آنتی‌بادی CEA

واکنش‌پذیری CEA	تعداد	درصد
مثبت	١٦	١٨/٨٪
منفی	٦٩	٨١/٢٪

واکنش‌پذیری سلولی CEA در نمونه‌های منفی سیتولوژی معمولی ٩٤/٨٪ منفی و ٥/٢٪ مثبت بوده است. در مواردی که سیتولوژی معمولی مشکوک بود، CEA در ٥٠٪ موارد منفی و ٥٠٪ مثبت گزارش شد. در نمونه‌های مثبت سیتولوژی معمولی CEA، موارد منفی ٥٥/٦٪ و موارد مثبت ٤٤/٤٪ مشاهده گردید.

بحث

با توجه به آن که در بسیاری از مواقع سلول‌های مزوتلیال راکتیو از نظر شکل ظاهری شبیه سلول‌های متاستاتیک آدنوکارسینوم هستند. تشخیص آن‌ها با مشکل روبرو خواهد بود. از سوی دیگر سلول‌های متاستاتیک آدنوکارسینوم در حدود ٨٠-٥٠٪ موارد در رنگ‌آمیزی با CEA مثبت می‌شوند اما در تعدادی از مطالعات محققان به این موضوع اشاره کرده‌اند که CEA یک شاخص اختصاصی می‌باشد[٨] بنابراین در صورت شک به آدنوکارسینوم متاستاتیک، منفی بودن CEA آن را رد نمی‌کند اما مثبت بودن آن تشخیص را قطعی خواهد کرد. در بیمارستان الزهرا(س) روزانه چند مورد از نمونه مایعات سروزی به بخش آسیب‌شناسی ارسال می شود که از نظر مورفولوژی در رنگ‌آمیزی ساده، سلول مزوتلیال راکتیو از سلول آدنوکارسینوم متاستاتیک قابل تشخیص نمی‌باشد. این موضوع وقتی پیچیده‌تر می‌شود که بیمار تشخیص قبلی سرطان دارد و تحت شیمی درمانی و رادیوتراپی نیز قرار گرفته است.

در مطالعه‌ای که Ray و همکاران در سال ۱۹۹۹ روی ۲۵ نمونه مایع سروز جهت افتراق سلول‌های مزوتلیال راکتیو و نئوپلاستیک به کمک شاخص‌های CEA، EMA، ویمنتین و سیتوکراتین انجام دادند، به این نتیجه رسیدند که ایمونوهیستوشیمی مکمل سیتولوژی معمولی در تشخیص کارسینوما به خصوص در موارد مشکوک به بدخیمی می‌باشد.[١٧]

در مطالعه Mezger و همکاران در سال ۱۹۹۰، برای افتراق سلول‌های مزوتلیال از آدنوکارسینوم متاستاتیک در مایعات سروزی، در ٥٨٪ از آدنوکارسینوم‌های متاستاتیک، واکنش نسبت به CEA دیده شد.[١٨] در مطالعه انجام شده توسط Esterban در سال ۱۹۹۰، برای افتراق سلول‌های مزوتلیال راکتیو از آدنوسینوم متاستاتیک نشان داده شد که پانل B٧٢/٣/EMA و CEA مونوکلونال آنتی‌بادی مفیدترین و ساده‌ترین راه تشخیص در اغلب موارد مشکوک می‌باشد.[١٩]

در مطالعه‌ای که Lee در سال ۲۰۰۰ برای افتراق سلول‌های مزوتلیال راکتیو از سلول‌های نئوپلاستیک انجام داد، سلول‌های مزوتلیال آتیپیک CEA و leu M_1

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-04-29]

منفی اما سیتوکراتین و $HBME_1$ مثبت بودند.[۲۰] در مطالعه Nai san-wany در تمام موارد آدنوکارسینوم و برونکوآلوئولر کارسینوم، CEA مثبت بود.[۲۱]

در مطالعه حاضر در ۵٪ مواردی که سیتولوژی، سلول مزوتلیال راکتیو را نشان داده بود، CEA مثبت شد. طبق بررسی گذشته‌نگر لام‌های سیتولوژی این بیماران مشاهده گردید که این موارد از نظر مورفولوژی سلولی آدنوکارسینوم متاستاتیک بوده و خطای آسیب‌شناس مطرح بوده است و چنین نتیجه گرفته شد که CEA شاخصی کاملاً اختصاصی می‌باشد و موارد مثبت کاذب آن تقریباً صفر است. در مطالعه دیگری که Mezger و همکارانش انجام دادند به این نتیجه رسیدند که ٤٪ از موارد سلول‌های مزوتلیالی و ۵۸٪ از سلول‌های متاستاتیک آدنوکارسینوم از نظر CEA مثبت می‌باشند.

این محققان شاخص ذکر شده را روی بافت استفاده کردند که در ۱۱٪ موارد سلول‌های مزوتلیالی و ۸٤٪ موارد متاستاتیک آدنوکارسینوم، CEA مثبت بود.[۱۸] این مطالعه از درجه اختصاصی بودن CEA می‌کاهد در صورتی که در مطالعه حاضر ۵٪ موارد مثبت بین موارد سیتولوژی منفی به عنوان خطای آسیب‌شناس در نظر گرفته شد.

به عنوان نتیجه‌گیری کلی می‌توان گفت در صورتی که در مطالعات سیتولوژی تنها به مطالعه مورفولوژی سلولی تکیه کنیم، مواردی که بدون شک سلول مزوتلیال راکتیو تشخیص داده می‌شوند در ۵٪ موارد ممکن است متاستاتیک آدنوکارسینوم باشند که توسط آسیب‌شناس اشتباه تشخیص داده شده‌اند. تنها در صورت انجام شدن هم‌زمان بررسی شاخص CEA این مطلب روشن خواهد شد.

حال باید دید آیا تحمیل هزینه بررسی این شاخص برای تمام موارد سلول‌های مزوتلیال راکتیو ارزش یافتن این میزان(۵٪) را دارد یا خیر. به نظر می‌رسد با توجه به هزینه زیاد این آزمایش انجام دادن آن برای هر مورد که توسط آسیب‌شناس سلول مزوتلیال راکتیو گزارش می‌شود، صحیح نباشد زیرا خطایی به میزان ۵٪ را می‌توان با مطالعه دقیق سیتولوژی ساده‌تر، کاهش داد.

در مواردی که در سیتولوژی ساده، نمونه به طور قطعی متاستاتیک آدنوکارسینوم بوده و از شاخص CEA استفاده شود تنها ٥٤٪ موارد CEA مثبت خواهد شد. این مطلب نتایج به دست آمده از مطالعات قبلی را که براساس آن‌ها CEA شاخصی غیرحساس بوده و عدم واکنش سلولی، متاستاتیک آدنوکارسینوم را رد می‌کند، تأیید می‌نماید. بنابراین در مواردی که در سیتولوژی ساده تشخیص قطعی متاستاتیک آدنوکارسینوم گذاشته می‌شود، رنگ‌آمیزی CEA ضرورت نداشته و تنها تحمیل هزینه زیاد، پاسخ منفی کاذب و شک در تشخیص را به دنبال خواهد داشت.

در موارد مشکوک که در سیتولوژی ساده به تنهایی افتراق بین سلول مزوتلیال راکتیو از آدنوکارسینوم متاستاتیک امکان‌پذیر نیست و شک بالینی قوی نسبت به افیوژن بدخیم وجود دارد مانند بیماری که سابقه قبلی سرطان داشته و تحت درمان با شیمی درمانی یا رادیوتراپی است، رنگ‌آمیزی CEA بسیار کمک کننده خواهد بود. به خصوص اگر CEA مثبت شود، با توجه به اختصاصی بودن این شاخص می‌توان متاستاتیک آدنوکارسینوم را مطرح نمود. در صورتی که CEA منفی باشد با توجه به حساسیت ۸۰-۵۰٪ نمی‌توان بدخیمی را به طور قطعی رد کرد. در این موارد با توجه به معیارهای مورفولوژیکی سلولی برای بیمار تصمیم گرفته می‌شود.

منابع

1- Monte SA, Ehya H, Lang WR. Positive effusion cytology as the initial presentation of malignancy. Acta Cytol 1987; 31: 448-51.

2- Hsu C. Cytologic detection of malignancy in pleural effusion. Diagn Cytopathol 1987; 3: 8-12.

3- Cibas ES, Ducatman BS. Cytology, Diagnostic principles and clinical correlates. 1 st ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 1996. P. 103-25.

4- Selvaggi SM, Migdal S. Cytological features of atypical mesothelial cells in peritoneal dialysis fluid. Diagn Cyto Pathol 1990; 6: 22-6.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-04-29]

5- Yu GH, Sack MJ, Baloch ZW, Defiras DV, Gupta PK. Occurrence of intercellular spaces(windows) in metastatic adenocarcinoma in serous fluids. Diagn Cytopathol 1999; 20(3): 115-9.

6- Shield PW, Perkins G, Wright RG. Immunocytochemical staining of cytologic specimens. How helpful is it? 1996 Am J Clin Pathol; 105(2): 157-62.

7- Krausz T, Braker F. Reactive effusions In: Gray W. Mckee GT, editors. Diagnostic Cytopathology. 2 nd ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2003. P. 135-50.

8- Naylor B. Pleural, peritoneal and Pericardial fluids In: Bibbo M, editor. Comprehensive cytopathology. 2 nd ed. Philadelphia: W.B.Saunders; 1997. P. 551-616.

9- Al Nafussi A, Carder PJ. Monoclonal antibodies in the cytodiagnosis of serous effusions. Cytopathology 1990; 1: 119-28.

10- Bedrossian CW. Diagnostic problems in serous effusions. Diagn Cytopathol 1998; 19(2): 131-7.

11- Laucirica R, Schwartz MR. Clinical utility of flowcytometry in body fluid cytology. Diagn cytopathol 2001; 24: 305-30.

12- Schofield J, Krausz T. Metastatic disease and lymphomas In: Gray W, Mckee GT, editors. Diagnostic cytopathology. 2nd ed. Philadelphia: churchill Livingstone; 2003. P. 153-98.

13- Ramzy IR. Clinical cytopathology and aspiration biopsy. 2nd ed. Newyork: Graw-Hill, 2001. P. 218.

14- Doglioni C, Dei Tos AP, Laurins L, Iuzzolina P, Chiarelli C, Celio MR, et al. Calretinin: A novel immunocytochemical marker for mesothelioma. Am J Surg Pathol 1996; 20: 1037-46.

15- Orell SR, Dowling KD. Oncofetal antigens as tumour as tumour markers in the cytological diagnosis of effusions. Acta Cytol 1983; 27: 625-9.

16- Riera JR, Astengo Osuna C, Longmate JA, Battifora H. The immunohistochemical diagnostic panel for epithelial mesothelioma. Am J Surg pathol 1997; 21(12): 1409-19.

17- Ray K, Mittal S, Gupta H, Jain M. Cytological study of serous effusions with the aid of tumour markers. J Indian Med Assoc 1999: 97(1): 11-2, 19.

18- Mezger J, Lamerz R, Permanetter W. Diagnostic significance of carcinoembryonic antigen in the differential diagnosis of malignant mesothelioma. J Thorac Cardiovasc Surg 1990; 100: 860-6.

19- Esteban JM, Yokota S, Husain S, Battifora AH. Immunocytochemical profile of benign and carcinomatous effusions. American Jurnal of clinical Pathology 1994; 698-704.

20- Lee A, Baloch ZW, Yu G, Gupta PK. Mesotelial hyperplasia with reactive atypia: diagnostic pitfalls and role of immunohistochemical studies. Diagn Cytopathol 2000; 22(2): 113-6.

21- Wang NS, Huang SN, Gold P. Absence of carcinoembryonic antigen like material in mesothelioma. Americal cancer society 1979; 44: 937-43.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-04-29]

Comparison of Reactive Mesothelial and Metastatic Adenocarcinoma Cells in Conventional and CEA Monoclonal Antibody Staining

***N. Afshar Moghaddam, MD** [I] ***P. Mahzooni, MD** [II] ***Z. Barakatein, MD** [III]

Abstract

Distinction between reactive mesothelial and metastatic adenocarcinoma cells in serous fluids is very important and sometimes very difficult. CEA, which is a tumor marker, is positive in 50 to 80% of metastatic adenocarcinoma and negative in reactive mesothelial cells. In the present study, 85 samples of body serous fluid were selected and then referred to laboratory of Alzahra Hospital in Isfahan. Cell blocks were prepared from samples. Hematoxylin-Eosin and immunohistochemical staining with CEA monoclonal antibody was then performed. In simple morphology, negative, positive and suspicious samples were respectively 68.2%, 21.2% and 10.6%. In immunohistochemical staining with CEA monoclonal antibody, 94.8% of previous negative results in simple morphology was negative and 5.2% was positive. Of positive and suspicious samples, positive CEA results were 44.4% and 50%, respectively. According to this study, in samples that Hematoxylin-Eosin stain is negative and positive, immunohistochemical staining is not needed, because this method is expensive and not helpful in these samples and, therefore, is recommended for suspicious cases.

Key Words: **1) Reactive Mesothelial Cells**

2) Metastatic Adenocarcinoma

3) Carcinoembryonic Antigen(CEA)

This article is a summary of the thesis by Z. Barakatein, MD for the degree of specialty in Pathology under supervision of N. Afshar Moghaddam, MD(2003). This study was also conducted under financial support of Esfahan University of Medical Sciences.

***I*)** *Assistant Professor of Pathology. School of Medicine. Esfahan University of Medical Sciences and Health Services. Esfahan, Iran.(*Corresponding Author)*

***II*)** *Associate Professor of Pathology. School of Medicine. Esfahan University of Medical Sciences and Health Services. Esfahan, Iran.*

***III*)** *Pathologist.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-04-29]