

بقای ۵ ساله‌ی بیماران مبتلا به پمفیگوئید تاولی در یک بازه‌ی زمانی ۲۰ ساله

زمینه و هدف: پمفیگوئید تاولی (bullous pemphigoid) یک بیماری اکتسابی خودایمنی با تاول‌های زیراپی‌درمی است که معمولاً در گروه سنی بالای ۶۰ سال دیده می‌شود. آمار دقیقی در ارتباط با بقای این بیماران در ایران در دسترس نیست. این مطالعه به منظور بررسی عوامل خطر ساز مؤثر در افزایش مرگ‌ومیر بیماران مبتلا به پمفیگوئید تاولی انجام شد.

روش اجرا: در این مطالعه‌ی گذشته‌نگر، ۶۶ بیمار پمفیگوئید تاولی مراجعه‌کننده به بیمارستان رازی از ابتدای سال ۱۳۶۵ تا انتهای سال ۱۳۸۵ مورد مطالعه قرار گرفتند. سن، جنس، نوع کورتیکواستروئید مورد استفاده، مدت زمان بستری در بیمارستان، شکل بالینی بیماری، میزان رسوب سلول‌های قرمز (ESR) و بیماری‌های همراه جهت تعیین عوامل خطر ساز دخیل در میزان مرگ‌ومیر ۵ ساله‌ی بیماران مورد بررسی قرار گرفتند.

یافته‌ها: در این مطالعه، ۴۷ نفر (۷۱٫۲٪) از بیماران میزان بقای ۵ ساله داشتند. شایع‌ترین بیماری‌های زمینه‌ای را بیماری‌های قلبی و عروقی (۲۸٫۸٪)، دیابت (۱۵٪) و بیماری‌های تنفسی مزمن (۹٪) تشکیل می‌داد. بین سن و بقای ۵ ساله ارتباط معنی‌داری یافت شد، بدین ترتیب که بیماران با سن بالای ۷۰ سال از میزان بقای ۵ ساله کمتری برخوردار بودند ($P < ۰/۰۰۱$). ارتباط معنی‌داری بین جنسیت، نوع کورتیکواستروئید مورد استفاده، شکل بیماری، مدت زمان بستری، ESR و میزان بقای ۵ ساله بیماران به دست نیامد ($P > ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: در مطالعه‌ی حاضر ارتباط معنی‌داری بین سن و میزان بقای ۵ ساله به دست آمد. با توجه به این که در این مطالعه سایر عوامل ارتباطی با میزان بقای ۵ ساله بیماران مبتلا به پمفیگوئید تاولی نداشتند، انجام مطالعه‌ای بزرگ‌تر و با طراحی مناسب با لحاظ‌کردن عوامل خطر ساز احتمالی دیگر برای تعیین دقیق‌تر میزان بقای این بیماران توصیه می‌شود.

کلیدواژه‌ها: میزان بقا، پمفیگوئید تاولی، عامل خطر ساز

دریافت مقاله: ۱۳۹۲/۰۷/۰۵ پذیرش مقاله: ۱۳۹۲/۰۸/۱۹

پوست و زیبایی؛ پاییز ۱۳۹۲، دوره‌ی ۴ (۳): ۱۳۹-۱۳۴

دکتر نفیسه اسماعیلی^۱
دکتر منصوره اخوان^۲
دکتر حسین مرتضوی^{۱،۲}
عباس کریمی^۲

۱. گروه پوست، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
۲. مرکز تحقیقات بیماری‌های خودایمنی تاولی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

نویسنده‌ی مسئول:
عباس کریمی

تهران، خیابان وحدت اسلامی، میدان وحدت اسلامی، بیمارستان رازی. پست الکترونیک: a-karimi@razi.tums.ac.ir

تعارض منافع: اعلام نشده است.

نبوده و بیماری در افراد جوان و کودکان نیز بروز می‌کند که با افزایش سن، خطر ابتلا افزایش می‌یابد. پمفیگوئید تاولی به دو شکل موضعی و گسترده تقسیم می‌شود.^۴ بیشتر بیماران، اتوانتی‌بادی علیه دو پروتئین BP230 و BP180 دارند که از پروتئین‌های قسمت‌هایی از همی‌دسموزوم غشای پایه هستند.^۵ استفاده از کورتیکواستروئید خوراکی از عمده راهکارهای درمانی پمفیگوئید تاولی است. عوارض جانبی مصرف دارو بیشتر متوجه افراد مسن می‌باشد.^۶ در مبتلایان به شکل موضعی بیماری ممکن است استفاده از

مقدمه

پمفیگوئید تاولی (bullous pemphigoid) بیماری اکتسابی خودایمنی با تاول‌های زیراپی‌درمی است که معمولاً در گروه سنی بالای ۶۰ سال دیده می‌شود. بیماری معمولاً همراه با خارش و بثورات غیراختصاصی ظاهر می‌شود.^۱ ضایعات تاولی و قرمز از نشانه‌های اصلی بیماری است.^{۲-۴} سطوح فلکسور اندام‌ها، کشاله‌ی ران، زیر بغل و قسمت‌های پایین شکم از محل‌های شایع درگیر می‌باشد. بروز بیماری مختص افراد مسن

خطر ساز دیگری برای مرگومیر در این بیماران است. در ایران آمار دقیقی در این زمینه وجود ندارد و مطالعه‌ای صورت نگرفته است. در نتیجه با توجه به اینکه بیمارستان رازی یک مرکز مرجع در این زمینه بوده و اکثر بیماران کشور به این مرکز مراجعه می‌کنند، این مطالعه با هدف بررسی عوامل خطر ساز مؤثر در افزایش مرگومیر مبتلایان به پمفیگوئید تاولی انجام شد.

روش اجرا

در یک مطالعه‌ی گذشته‌نگر بیماران مبتلا به پمفیگوئید تاولی مراجعه‌کننده به بیمارستان رازی از ابتدای سال ۱۳۶۵ تا انتهای سال ۱۳۸۵ مورد مطالعه قرار گرفتند. با بررسی کامل پرونده بیماران در بایگانی درمانگاه تخصصی بیماری‌های تاولی، بیمارانی که اطلاعات پزشکی آن‌ها ناقص و مخدوش شده بود از مطالعه خارج شدند. در نهایت تعداد ۶۶ بیمار وارد مطالعه شدند. برای انجام این مطالعه، اطلاعات مورد نیاز از قبیل سن، جنس، داروی مورد مصرف و سایر متغیرهای مورد نیاز از پرونده این بیماران استخراج شد. اطلاعات مربوط به پیش‌آگهی، میزان بقای بیماران و علت مرگ در صورت فوت، با تماس تلفنی از بستگان بیماران اخذ گردید. در نهایت ۸ متغیر عمده‌ی ذیل از پرونده‌های بیماران استخراج گردید: سن، جنس، نوع کورتیکوستروئید مورد استفاده، مدت زمان بستری در بیمارستان، شکل بالینی بیماری، ESR، بیماری‌های همراه و میزان بقای ۵ ساله.

در طول انجام مطالعه اطلاعات موجود در پرونده بیماران، بدون نام و نشان، کدگذاری گردید تا طبق اصل رازداری، هویت بیماران بر ملا نشود. محدودیت‌های زیادی در طول اجرای این مطالعه وجود داشت از قبیل: تغییر آدرس و عدم دسترسی به بیماران، عدم همکاری پس از تماس تلفنی و ناقص بودن متغیرهای مهم در پرونده بعضی از بیماران.

کورتیکوستروئیدهای موضعی یا تزریقی داخل ضایعه کورتیکوستروئیدها برای کنترل بیماری کافی باشد. میزان مرگومیر این بیماری پایین بوده و آمارها از بقای یک‌ساله‌ی ۶۲٪ حکایت دارند.^۷ با این حال گزارشات مختلف میزان بقای متفاوتی را نشان داده‌اند. در مطالعه‌ای در آلمان ۲۹٪ مبتلایان طی یک‌سال بعد از بستری در بیمارستان فوت شدند.^۸ در شمال شرقی اسکاتلند افزایش بروز در سن بالای ۸۰ سال گزارش شده است که با فوت ۴۸٪ بیماران در طی ۲ سال بعد از تشخیص همراه بوده است.^۹ میزان مرگومیر طی یک سال اول بعد از شروع درمان ۱۹٪ تا ۴۱٪ و ۶٪ تا ۱۲٪ برای اروپا و آمریکا گزارش شده است.^{۱۰} بیمارانی که آنتی‌بادی‌های در گردش مستقیم علیه BPAG2 دارند پیش‌آگهی بدتری داشته و شکل شدید بیماری را نشان می‌دهند، احتمال مرگومیر بالاتری نیز دارند که احتیاج به دوزهای بالای کورتیکوستروئید سیستمیک دارند. از دیگر عوامل خطر سازی که منجر به مرگومیر بیشتری می‌شوند می‌توان سطوح سرمی آلبومین پایین، درمان با دوز بالای کورتیکوستروئید خوراکی و میزان رسوب سلول‌های قرمز (Erythrocyte Sedimentation Rate [ESR]) بیشتر از ۳۰ mm/h اشاره کرد.^۸ شرایط پزشکی بد بیمار (اختلالات عصبی، اختلالات روانی، بیماری‌های کبدی و گوارشی، دیابت، سرطان، بیماری تنفسی مزمن، اختلالات غدد درون‌ریز، بیماری اورولوژیک، بیماری کلیوی مزمن)، سن بالای ۸۰ سال و جنسیت زن خطر مرگومیر را در بیماران مبتلا به پمفیگوئید تاولی گسترده افزایش می‌دهند.^{۱۱}

بستری در بیمارستان نیز از عوامل خطر ساز مرگومیر این بیماران است که با سن و سیستم ایمنی ضعیف بیماران در ارتباط است. بر این اساس بیماران درمان شده با کورتیکوستروئید موضعی مدت زمان کمتری در مقایسه با بیماران درمان شده با کورتیکوستروئید خوراکی در بیمارستان بستری می‌شوند. داشتن بیماری‌های قلبی و عروقی عامل

۹ نفر (۱۳/۶٪) بیماری‌های قلبی و عروقی، ۲ نفر (۳٪) بیماری‌های عصبی، ۱ نفر (۱/۵٪) نارسایی مزمن کلیه، ۳ نفر (۴/۵٪) فقط بیماری‌های تنفسی مزمن، ۱ نفر (۱/۵٪) بیماری دستگاه گوارش، ۳ نفر (۴/۵٪) فقط بیماری دیابت و ۱ نفر (۱/۵٪) تنها بیماری اورولوژیک داشتند. به‌طور کلی ۲۰ بیمار فقط یک نوع بیماری را داشته‌اند و ۱۱ بیمار هم بیماری‌های همراه مختلفی داشته‌اند که به‌خاطر جلوگیری از طولانی‌شدن مبحث، اطلاعات بیمارانی که بیش از یک مورد بیماری‌های همراه داشته‌اند، آورده نشده است. اطلاعات بیماری‌های همراه ۳۱ بیمار در دسترس نبود تا بررسی شود.

با توجه به این‌که اطلاعات کافی در زمینه‌ی علت مرگ در دسترس نبود و هم‌چنین در پرونده‌ی آن‌ها نیز به این مسأله اشاره نشده بود در نتیجه علت مرگ در این مطالعه قابل بررسی نبود. اطلاعات توصیفی عوامل خطر ساز و هم‌چنین ارتباط این عوامل با میزان بقای ۵ ساله در جدول ۲ آورده شده است.

جدول ۲: ارتباط بین میزان بقای ۵ ساله بیمارانی پمفیگوئید تاولی و عوامل خطر ساز مورد بررسی.

متغیر	میزان بقای ۵ ساله		P	
	> ۵ سال (درصد)	< ۵ سال (درصد)		
سن (سال)	> ۷۰	۲۵	۷۵	۰/۰۰۱
	۱۰ تا ۷۰	۹۷/۶	۲/۴	
جنس	مرد	۷۸/۶	۲۱/۴	۰/۲۵۷
	زن	۶۵/۸	۳۴/۲	
کور تیکوستروئید مورد استفاده	سیستمیک	۷۶/۱	۲۳/۹	۰/۱۸۵
	موضعی	۶۰	۴۰	
زمان بستری در بیمارستان	> ۲ هفته	۷۲/۳	۲۷/۷	۰/۷۵۰
	< ۲ هفته	۶۸/۴	۳۲/۶	
شکل بالینی بیماری	گسترده	۷۰/۸	۲۹/۲	*۱/۰۰۰
	موضعی	۱۰۰	۰	
ESR (mm/hr)	> ۳۰	۵۷/۱	۴۲/۹	*۰/۳۰۹
	< ۳۰	۷۴/۳	۲۷/۷	
مجموع	۷۱/۲	۲۸/۸		

*آزمون دقیق Fisher

داده‌های به‌دست‌آمده با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) توصیف و تحلیل شدند. برای بررسی داده‌های کیفی از آزمون مربع کای و در مواردی که شرایط استفاده از این آزمون وجود نداشت از آزمون دقیق Fisher استفاده شد. سطح معنی‌داری آزمون ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در میان بیماران مورد مطالعه از ابتدای سال ۱۳۶۵ تا انتهای سال ۱۳۸۵، ۶۶ بیمار معیار ورود به مطالعه را داشتند. از ۶۶ بیمار مورد مطالعه، در پرونده‌ی ۱۷ نفر از آن‌ها اطلاعات ESR وجود نداشت و در پرونده‌ی ۳۱ نفر بیماری همراه گزارش نشده بود. داده‌های توصیفی به تفصیل در جدول ۱ آورده شده است.

در ارتباط با بیماری‌های همراه، اطلاعات بیماری ۳۵ بیمار در دسترس بود. از ۶۶ بیمار بررسی‌شده،

جدول ۱: فراوانی عوامل خطر ساز احتمالی و میزان بقای ۵ ساله‌ی مبتلایان به پمفیگوئید تاولی مراجعه‌کننده به بیمارستان رازی طی سال‌های ۱۳۶۵ تا ۱۳۸۵.

متغیر	فراوانی (درصد)	
جنس	مرد	۲۸
	زن	۳۸
سن (سال)	< ۷۰	۲۴
	۱۰-۷۰	۴۲
کور تیکوستروئید مورد استفاده	سیستمیک	۴۶
	موضعی	۲۰
زمان بستری در بیمارستان	< ۲ هفته	۴۷
	> ۲ هفته	۱۹
شکل بالینی بیماری	گسترده	۶۵
	موضعی	۱
*ESR	> ۳۰	۱۴
	< ۳۰	۳۵
میزان بقای ۵ ساله	بله	۴۷
	خیر	۱۹

* اطلاعات ۱۷ مورد از بیماران در ارتباط با ESR در دسترس نبود.

مرگ بیشتر آن‌ها، سپسیس (sepsis) و پس از آن بیماری‌های قلبی عروقی بود. شکل گسترده‌ی بیماری در مقایسه با شکل موضعی ارتباط بیشتری با مرگومیر این بیماران داشت. در این بررسی، سن بالاتر از ۸۶ سال، شرایط پزشکی بد، جنسیت زن و شکل گسترده‌ی بیماری از عوامل خطر ساز افزایش مرگ در عرض شش ماه بودند^{۱۲}. در مقایسه با سایر مطالعات مشخص می‌شود که سن، رابطه‌ی معنی‌داری با میزان بقای یک‌ساله در این مطالعات و میزان بقای ۵ ساله در مطالعه‌ی حاضر داشته است.

در مورد مطالعه‌ی Colbert و همکاران، میزان بقای یک‌ساله در آمریکا ۸۸/۹۶٪ گزارش شده است. در این مطالعه شاخص بستری‌بودن در بیمارستان در بیماران آمریکایی کمتر از هم‌سین میزان در میان بیماران اروپایی گزارش شده است. بیش‌ترین بیماری‌ها، بیماری‌های قلبی عروقی (۵۹٪)، بیماری‌های عصبی - روانی (۱۹٪) و در درجه‌ی بعدی دیابت (۱۵٪)، نارسایی کلیوی مزمن (۸٪) و بیماری‌های خودایمنی از دیگر بیمارهای همراه شایع در این بیماران بود. میزان مرگ در سال اول ۱۰/۸٪ بود و شایع‌ترین علت مرگ سپسیس و پس از آن بیماری‌های قلبی عروقی بود^{۱۱}.

در فرانسه داشتن سن بالا، شرایط پزشکی بیمار، جنسیت زن و امتیاز Karnofsky پایین (اندازه‌گیری شرایط عمومی بیمار) ارتباط بیشتری با مرگومیر بیماران مبتلا به پمفیگوئید تاولی داشته‌اند. سن و پایین بودن امتیاز Karnofsky در پیش‌بینی پیش‌آگهی بیماری مؤثرتر از سایر عوامل هستند^{۱۳}. هم‌چنین به ارتباط مکان‌های درگیر و نوع داروهای مورد استفاده در درمان در میزان مرگ این بیماران پرداخته شده است^{۱۴}.

در مطالعه‌ی ما ارتباط معنی‌داری بین سن و میزان بقای ۵ ساله به‌دست آمد که مشابه سایر مطالعات می‌باشد. در اکثر این مطالعات بقای یک‌ساله مد نظر بوده است.

به‌طور کلی رابطه‌ی معنی‌داری بین میزان بقای ۵ ساله و جنس، نوع کورتیکواستروئید مورد استفاده، مدت زمان بستری در بیمارستان، شکل پمفیگوئید تاولی و ESR وجود نداشت.

تنها بین سن و میزان بقای ۵ ساله ارتباط معنی‌داری وجود داشت. از بین ۲۴ نفر مسن‌تر از ۷۰ سال، ۶ نفر (۲۵٪) میزان بقای ۵ ساله را داشتند، در حالی که در سن ۷۰-۱۰ سال از بین ۴۲ نفر، ۴۱ نفر (۹۷/۶٪) میزان بقای ۵ ساله را داشتند ($P < 0.001$). در مجموع ۴۷ نفر از ۶۶ نفر (۷۱/۲٪) میزان بقای ۵ ساله را داشتند.

بحث

مطالعه‌ای در آلمان در ارتباط با عوامل خطر ساز مؤثر این بیماری نشان داد که ۲۹٪ مبتلایان طی یک سال بعد از بستری در بیمارستان فوت کردند. در میان عوامل خطر ساز اصلی برای مرگومیر سطح سرمی آلبومین کمتر از ۳/۶ gr/dL، درمان با دوز بالای کورتیکواستروئید خوراکی بیشتر از ۳۷ mg/day ESR بیشتر یا مساوی ۳۰ mm/h و سن بیشتر از ۸۰/۴ سال از مهم‌ترین شاخص‌ها بودند. بیماران مسن‌تر احتیاج به دوز بالاتر کورتیکواستروئید خوراکی در بیمارستان داشتند. در حقیقت بیمارانی که سطح آلبومین سرمی پایین‌تری داشتند، بیشتر در معرض خطر مرگ در سال اول بعد از بستری‌شدن در بیمارستان قرار داشتند^۸.

در مطالعه‌ای در شمال شرقی اسکاتلند در سال ۲۰۰۵ بروز بیماری در سن بالای ۸۰ سال افزایش داشته است و ۴۸٪ بیماران در طی ۲ سال بعد از تشخیص فوت کرده‌اند^۹.

Roujeau و همکاران در سال ۱۹۹۸ در بررسی میزان بقا و عواملی که به پمفیگوئید تاولی منجر می‌شوند نشان دادند که ۱۷٪ از بیماران در عرض سه ماه و ۳۱٪ در عرض شش ماه فوت کردند که علت

انجام مطالعه‌ای بزرگ‌تر با طراحی مناسب و
 لحاظ کردن عوامل خطر ساز احتمالی بیشتر برای تعیین
 دقیق‌تر میزان مرگ‌ومیر و بقای یک ساله و ۵ ساله‌ی
 این بیماران توصیه می‌شود.

References

1. Parker SR, Dyson S, Brisman S, et al. Mortality of bullous pemphigoid: an evaluation of 223 patients and comparison with the mortality in the general population in the United States. *J Am Acad Dermatol* 2008; 59: 582-8.
2. Ruocco E, Wolf R, Caccavale S, et al. Bullous pemphigoid: Associations and management guidelines: Facts and controversies. *Clin Dermatol* 2013; 31: 400-12.
3. Di Zenzo G, Della Torre R, Zambruno G, Borradori L. Bullous pemphigoid: from the clinic to the bench. *Clin Dermatol* 2012; 30: 3-16.
4. Bernard P, Vaillant L, Labeille B, et al. Incidence and distribution of subepidermal autoimmune bullous skin diseases in three French regions. Bullous Diseases French Study Group. *Arch Dermatol* 1995; 131: 48-52.
5. Mueller S, Klaus-Kovtun V, Stanley JR. A 230-kD basic protein is the major bullous pemphigoid antigen. *J Invest Dermatol* 1989; 92: 33-8.
6. Fuertes de Vega I, Iranzo-Fernandez P, Mascaro-Galy JM. Bullous Pemphigoid: Clinical practice guidelines. *Actas Dermo-Sifiliograficas* 2013.
7. Joly P, Baricault S, Sparsa A, et al. Incidence and mortality of bullous pemphigoid in France. *J Invest Dermatol* 2012; 132 : 1998-2004.
8. Rzany B, Partscht K, Jung M, et al. Risk factors for lethal outcome in patients with bullous pemphigoid: low serum albumin level, high dosage of glucocorticosteroids, and old age. *Arch Dermatol* 2002; 138: 903-8.
9. Gudi VS, White MI, Cruickshank N, et al. Annual incidence and mortality of bullous pemphigoid in the Grampian Region of North-east Scotland. *Br J Dermatol* 2005; 153: 424-27.
10. Bystryn JC, Rudolph JL. Why is the mortality of bullous pemphigoid greater in Europe than in the US? *J Invest Dermatol* 2005; 124: xx-xxi.
11. Colbert RL, Allen DM, Eastwood D, Fairley JA. Mortality rate of bullous pemphigoid in a US medical center. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1091-5.
12. Roujeau JC, Lok C, Bastuji-Garin S, et al. High risk of death in elderly patients with extensive bullous pemphigoid. *Arch Dermatol* 1998; 134: 465-9.
13. Joly P, Benichou J, Lok C, et al. Prediction of survival for patients with bullous pemphigoid: a prospective study. *Arch Dermatol* 2005; 141: 691-8.
14. Knudson RM, Kalaaji AN, Bruce AJ. The management of mucous membrane pemphigoid and pemphigus. *Dermatol Ther* 2010; 23: 268-80.

5-year survival of bullous pemphigoid patients in a 20-year period

Nafiseh Esmaeili, MD^{1,2}
Mansoureh Akhavan, MD²
Hossein Mortazavi, MD^{1,2}
Abbas Karimi, MSc²

1. Department of Dermatology, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2. Autoimmune Bullous Diseases Research Center, Tehran University of Medical Science, Tehran, Iran.

Background and Aim: Bullous pemphigoid is an acquired autoimmune disease with subepidermal blisters commonly seen in the elderly over 60 years old. The exact survival rate of the patients with bullous pemphigoid was not available in Iran. The aim of this study was to evaluate the risk factors of 5-year mortality of bullous pemphigoid patients.

Methods: In this retrospective study, 66 bullous pemphigoid patients referred to Razi hospital from 1986 to 2006 were studied. Age, sex, consumed corticosteroid type, duration of hospitalization, and clinical form of bullous pemphigoid, ESR and comorbidities were evaluated to determine the risk factors associated with patients' 5-year mortality rate.

Results: Forty-seven patients (71.2 %) had 5-year survival. The most common comorbidities were cardiovascular diseases (28.8%), diabetes (15%) and chronic respiratory diseases (9%). There was a significant relationship between the age and the 5-year survival rate, in other words patients aged over 70 years had a less 5-year survival rate ($P < 0.001$). There was no statistically significant association with gender, the type of corticosteroid, the disease clinical forms, duration of hospitalization or ESR and 5-year survival ($P > 0.05$).

Conclusion: The current study found a significant relationship between the age of the patients and 5-year survival. Larger studies considering more potential risk factors and more appropriate designs might help to estimate the survival rate of patients with bullous pemphigoid more precisely.

Keywords: survival rate, bullous pemphigoid, risk factors

Received: Sep 27, 2013 Accepted: Nov 10, 2013

Dermatology and Cosmetic 2013; 4 (3): 134-139

Corresponding Author:

Abbas Karimi, MSc

Vahdate-e-Eslamei Sq., Vahdate-e-Eslamei St., Tehran, Iran
Email: a-karimi@razi.tums.ac.ir

Conflict of interest: None to declare