

بررسی توزیع فراوانی بروز نارسایی آدرنال در بیماران مبتلا به اختلالات انعقادی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهرا (س)

دکتر سعید عباسی^۱، دکتر ریحانک طلاکوب^۲، دکتر مهناز علی‌اکبریان^۳

چکیده

مقدمه: از آن جا که یکی از مکانیسم‌های نارسایی آدرنال، خونریزی آدرنال در ترومما، سپسیس و دیگر موارد بالینی است، هدف از این مطالعه تعیین توزیع فراوانی نارسایی عملکردی آدرنال در بیماران مبتلا به اختلالات انعقادی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بود.

روش‌ها: این طرح یک مطالعه‌ی توصیفی بود که بر روی بیماران ۱۸-۶۵ سال بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهرا (س) اصفهان در سال‌های ۱۳۸۷-۸۸ انجام شد. پس از اخذ رضایت از بیمار و یا قیم قانونی وی (در صورت داشتن کاهش سطح هوشیاری) ۸۰ بیمار انتخاب شدند و نمونه‌ی خون روزهای ۱ (بدو ورود)، ۲ و ۱۴ برای اندازه‌گیری آزمایش‌های انعقادی و سطح صبحگاهی کورتیزول پلاسمایی گرفته شد. سپس اطلاعات به دست آمده توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۸ و با کمک آزمون‌های آماری t -Student، ANOVA و آزمون همبستگی Pearson مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها: در این مطالعه ۸۰ بیمار مورد ارزیابی قرار گرفتند. از این تعداد ۳۹ بیمار زن (۴۸/۸ درصد) و ۴۱ بیمار (۵۱/۲ درصد) مرد بودند. میانگین آزمایش‌های انعقادی مختل در مردان $2/1 \pm 5/3$ و در زنان $1/۹۷ \pm 4/۰۸$ بود و آزمون Student-t نشان داد که تفاوت بین دو جنس معنی‌دار بود ($P < 0.009$). آزمون χ^2 نشان داد رابطه‌ی معنی‌داری بین بیماری زمینه‌ای و آزمایش‌های انعقادی مختل در طی روزهای مورد مطالعه وجود نداشت ($P \geq 0.05$).

نتیجه‌گیری: مطالعه‌ی ما نشان داد رابطه‌ی معنی‌داری بین میانگین آزمایش‌های انعقادی مختل و وجود نارسایی آدرنال وجود دارد، ولی لازم است مطالعات دیگری نیز در این زمینه انجام شود تا این موضوع بیشتر بررسی شود.

واژگان کلیدی: نارسایی آدرنال، اختلال انعقادی، کورتیزول

مقدمه

اما مشاهده شده است که با وجود این که سطح کورتیزول پلاسمای طبیعی یا بالا است، حدود ۵۰ درصد بیماران سپتیک یا دچار سندروم پاسخ التهابی سیستمیک به تست تحریکی کورتیکوتروپین پاسخ کمی می‌دهند (۶-۸). در مطالعات با جمعیت مورد مطالعه کافی نشان داده شده است که نارسایی عملکرد آدرنال نسبی یا مخفی با افزایش مرگ و میر در ICU همراه است (۹-۱۱). مکانیسم پاتوفیزیولوژیک نارسایی عملکرد نسبی آدرنال ناشناخته است. علل مختلفی

کورتیزول نقش حیاتی در حفظ تون عروقی، پایداری اندوتیال، نفوذ پذیری عروق و توزیع آب کلی بدن دارد. همچنین کورتیزول عملکرد تنگ کنندگی عروق کاتکول آمین‌های اندوزن و اگزوژن را تقویت می‌کند. فعالیت مناسب محور هیپوتالاموس-هیپوفیز-آدرنال برای تطبیق با استرس و حفظ هموستاز لازم است (۱-۳). نارسایی حاد عملکرد آدرنال را در بخش مراقبت‌های ویژه (ICU) ناشایع می‌دانستند

^۱ استادیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۲ دانشیار، گروه بیهوشی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

^۳ پژوهش عمومی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر مهناز علی‌اکبریان

متابولیسم کورتیزول)، ایدز، جراحی یا تابش اشعه به غده هیپوفیز. معیارهای خروج شامل بستری بیمار کمتر از ۳ روز در ICU بود.

پس از اخذ رضایت از بیمار و یا قیم قانونی وی (در صورت داشتن کاهش سطح هوشیاری)، ۸۰ بیمار انتخاب شدند. بر روی نمونه خونی که هر روز صبح باید جهت آزمایشات مورد نیاز از آنان گرفته می‌شد در روزهای ۱ (بدو ورود)، ۳، ۷ و ۱۴، آزمایش‌های انعقادی زیر نیز در خواست شد و سپس تعداد آزمایشات مختل برای آن‌ها محاسبه گردید.

برای بررسی نارسایی عملکرد آدرنال سطح صبحگاهی کورتیزول پلاسمای در روزهای ۱، ۳، ۷ و ۱۴ توسط همان نمونه خون اندازه گیری شد. چنانچه سطح کورتیزول کمتر از ۱۵ میکروگرم در دسی لیتر بود، تشخیص نارسایی عملکرد آدرنال مطرح بود. در این صورت درمان شروع می‌شد، اما بیمار از مطالعه خارج نشد.

متغیرهای دیگر مطالعه شامل سن، جنس، بیماری زمینه‌ای و طول مدت بستری بر اساس چک لیست تنظیم شده، ثبت گردید. سپس اطلاعات به دست آمده توسط نرمافزار آماری SPSS نسخه ۱۸ (version 18, SPSS Inc., Chicago, IL) و با کمک آزمون‌های آماری χ^2 ، Student-t و آزمون

مانند درمان قبلی با استرویید، خون‌ریزی دو طرفه‌ی آدرنال، داروهایی مانند کتوکونازول و اتومیدیت، آزادی مدیاتورهای پیش التهابی می‌توانند عملکرد طبیعی آدرنال در ICU را مختلف کنند (۱۲-۱۵). از آن جا که یکی از مکانیسم‌های مورد مطالعه خون‌ریزی آدرنال در تروم، سپسیس و دیگر موارد بالینی است، هدف از این، مطالعه تعیین توزیع فراوانی نارسایی عملکرد آدرنال در بیماران مبتلا به اختلالات انعقادی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بود.

روش‌ها

این طرح یک مطالعه‌ی توصیفی بود که بر روی بیماران ۱۸-۶۵ سال بستری در بخش مراقبت‌های ویژه بیمارستان الزهرا (س) اصفهان در سال‌های ۱۳۸۷-۸۸ انجام شد. با کمک مشاوره‌ی آماری انجام شده و بر اساس فرمول حجم نمونه، ۸۰ بیمار وارد مطالعه شدند. معیارهای ورود شامل عدم مصرف کورتون، عدم مصرف داروهایی که باعث نارسایی عملکرد آدرنال می‌شوند (تولید فنی توئین، باربیتورات، والپروات سدیم، سیپروهپتادین، ریفامپین، کتوکونازول، اتومیدیت، Megestrol acetate، مخدّر Intrathecal و عدم ابتلا به بیماری که باعث نارسایی عملکرد آدرنال می‌شود نظیر تیروتوکسیکوز (به علت افزایش

جدول ۱. آزمایش‌های درخواستی در بیماران مورد مطالعه و سطوح طبیعی آن‌ها

| مقادیر بحرانی | مقدار طبیعی | |
|---------------|-------------|----------------------------------|
| > ۱۷ | ۱۱/۴-۱۴/۲ | زمان پروترومبین (ثانیه) |
| < ۲۵ | < ۱۱/۴-۱۴/۲ | در صورت مصرف داروی ضد انعقادی |
| < ۳۰... | ۱۵۰۰۰-۴۰۰۰۰ | تعداد پلاکت (در میکرولیتر) |
| > ۱۰..... | | |
| > ۴۵ | ۲۲-۳۳ | زمان نسبی ترومبوپلاستین (ثانیه) |
| < ۱۳۰ | < ۲۲-۳۳ | در صورت هپارینه بودن |
| < ۱۰۰ | ۱۴۶-۳۹۰ | فیبرینوژن (میکروگرم در دسی لیتر) |

جدول ۱. توزیع فراوانی نارسایی آدرنال در افراد مورد مطالعه به تفکیک روز و گروه سنی

| فراوانی (درصد) تعداد | ابلاه نارسایی آدرنال | تفکیک روز و گروه سنی |
|-------------------------|----------------------|----------------------|
| ۲ (۲/۵) | روز اول | |
| ۲۶ (۳۲/۵) | روز سوم | |
| ۳۷ (۴۶/۳) | روز هفتم | روز |
| ۳۲ (۷۱/۲) | روز چهاردهم | |
| ۳۹ (۴۸/۸) | کل افراد | |
| ۴ (۱۰/۳) | ۱۶-۲۵ | |
| ۴ (۱۰/۳) | ۲۶-۳۵ | |
| ۳ (۷/۷) | ۳۶-۴۵ | گروه سنی |
| ۸ (۲۰/۵) | ۴۶-۵۵ | |
| ۲۰ (۵۱/۳) | ۵۶-۶۵ | |

نیز در کل تفاوت معنی داری وجود نداشت ($P < 0.05$).

در این مطالعه بیشترین فراوانی نارسایی آدرنال در بیماری سرطان بود، ولی با توجه به فراوانی نوع بیماری زمینه ای، افرادی که دچار سکته مغزی بودند بیشترین فراوانی را برای نارسایی آدرنال داشتند.

آزمون χ^2 نشان داد رابطه معنی داری بین بیماری زمینه ای و بروز نارسایی آدرنال در طی روزهای مورد مطالعه و نیز در کل وجود نداشت ($P < 0.05$).

در این مطالعه تنها ۲ نفر اختلال انعقادی نداشتند.

میانگین تعداد آزمایش انعقادی مختلف $4/7$ و میانه آن 4 بود که در مردان $2/1 \pm 5/3$ و در زنان $1/97 \pm 1/08$ بود و آزمون Student-t نشان داد که این تفاوت بین دو جنس معنی دار بود ($P < 0.009$).

با توجه به جدول، درصد فراوانی بیمارانی که اختلال انعقادی داشتند، در روز ۱، ۳، ۷ و ۱۴ به تدریج افزایش یافت. آزمون همبستگی Pearson رابطه بین سن افراد و تعداد آزمایش انعقادی مختلف را معنی دار نشان نداد ($P = 0.16$).

همبستگی Pearson مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و نتایج بر اساس جداول و نمودار ۱ و فاصله هی اطمینان بیان شد.

یافته ها

در این مطالعه، ۸۰ بیمار ۱۸ الی ۶۵ سال مورد ارزیابی قرار گرفتند. از این تعداد ۳۹ بیمار زن (۴۸/۸ درصد) و ۴۱ بیمار (۵۱/۲ درصد) مرد بودند. طول مدت بستری بین ۷ تا ۵۰ روز بود که ۴۵ نفر ۱۴ روز و بیشتر بستری بودند که فقط ۱۴ نفر نارسایی آدرنال نداشتند.

۲۹ نفر (۳۶/۲ درصد) بیماران بر اثر سرطان، ۲۱ نفر (۲۶/۲ درصد) بیماران بر اثر ترومما، ۶/۲ درصد بر اثر میسپیس و نیز سکته مغزی و ۱۵ درصد بر اثر پاتولوژی داخل شکمی بستری شده بودند. منظور از پاتولوژی داخل شکمی پریتوئیت، خونریزی دستگاه گوارش، کوله سیستیت، پانکراتیت و انسداد روده بود. در جدول ۱ توزیع فراوانی نارسایی آدرنال در افراد مورد مطالعه در روزهای ۱، ۳، ۷ و ۱۴ و در کل و نیز به تفکیک گروه سنی آمده است. همان طور که دیده می شود فراوانی نارسایی آدرنال از روز اول تا چهاردهم افزایش داشته است.

در این مطالعه ۴۱ نفر که شامل ۱۹ نفر مرد و ۲۲ نفر زن بودند، طی مدت بستری دچار بیماری نارسایی آدرنال نشدند. آزمون χ^2 نشان داد رابطه معنی داری بین جنسیت افراد و فراوانی نارسایی آدرنال در طی روزهای مورد مطالعه و نیز در کل وجود ندارد ($P > 0.05$). با توجه به جدول در این مطالعه با افزایش سن فراوانی نارسایی آدرنال افزایش داشت. ولی آزمون Student-t نشان داد بین سن افراد و فراوانی نارسایی آدرنال در طی روزهای مورد مطالعه و

جدول ۲. توزیع فراوانی اختلال انعقادی در افراد مورد مطالعه در روزهای ۱، ۳، ۷ و ۱۴

| اختلال انعقادی | | روز اول (درصد) تعداد | روز سوم (درصد) تعداد | روز هفتم (درصد) تعداد | روز چهاردهم (درصد) تعداد | کل افراد باقیمانده = ۴۵ |
|----------------|-------|-------------------------|-------------------------|--------------------------|-----------------------------|-------------------------|
| | دارد | ۸۷/۸ | ۶۹ (۸۶/۳) | ۶۸ (۸۵) | ۴۰ (۵۰) | ۸/۸ |
| | ندارد | ۱۱/۱ | ۱۱ (۱۳/۷) | ۱۲ (۱۵) | ۵ (۶/۲) | ۱۱/۱ |

وجود نارسایی آدرنال وجود دارد ($P < 0.001$).

جدول ۳. میانگین تعداد آزمایش‌های انعقادی مختلط در بیماری‌های زمینه‌ای مختلف

| بیماری زمینه‌ای | انحراف معیار \pm میانگین |
|------------------|----------------------------|
| سرطان | $4/59 \pm 2/18$ |
| تروما | $4/33 \pm 2/28$ |
| سپسیس | $4/2 \pm 0/8$ |
| بیماری گواراشی | $5/5 \pm 2/27$ |
| بیماری‌های تنفسی | $3/67 \pm 0/57$ |
| سکته‌ی مغزی | $6/2 \pm 2/28$ |
| سایر | $4/6 \pm 1/5$ |

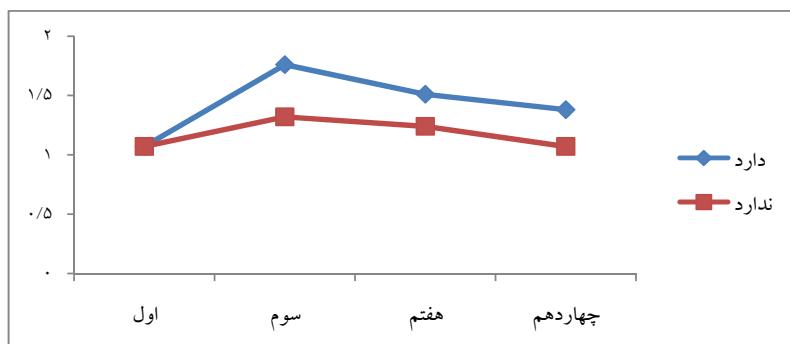
در جدول ۳ میانگین تعداد آزمایش‌های انعقادی مختلط در بیمارانی که بیماری‌های زمینه‌ای مختلف داشتند، آمده است. آزمون آماری ANOVA نشان داد میانگین تعداد آزمایش‌های انعقادی مختلط به تفکیک نوع بیماری زمینه‌ای تفاوت معنی‌داری نداشت ($P = 0.4$).

در این مطالعه با توجه به جدول ۳، میانگین تعداد آزمایش انعقادی مختلط در بیماری سکته‌ی مغزی از همه بیشتر بود، ولی آزمون t نشان داد که رابطه‌ی معنی‌داری بین بیماری زمینه‌ای و آزمایش‌های انعقادی مختلط در طی روزهای مورد مطالعه و نیز در کل وجود نداشت ($P > 0.05$).

بحث

هدف از انجام این مطالعه، تعیین توزیع فراوانی بر روی نارسایی عملکردی آدرنال در بیماران مبتلا به اختلالات انعقادی بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهرا (س) اصفهان در سال‌های ۱۳۸۷-۸۸ بود.

میانگین آزمایش‌های انعقادی مختلط در افراد مبتلا به نارسایی آدرنال $5/46 \pm 2/1$ و در افراد بدون نارسایی آدرنال $3/98 \pm 1/87$ بود. آزمون Student-t نشان داد که رابطه‌ی معنی‌داری بین میانگین آزمایش‌های انعقادی مختلط و وجود یا عدم



نمودار ۱. تفاوت میانگین تعداد آزمایش انعقادی مختلط در بیماران با و بدون نارسایی آدرنال با توجه به روز بستری

آدرنال شایع نیست ولی می‌تواند تمام سنین (۴)، به خصوص بیماران بدحال (۶) را گرفتار کند. طبق نتایج مطالعه‌ی ما نیز رابطه‌ی معنی‌داری بین سن افراد و فراوانی نارسایی آدرنال در طی روزهای مورد مطالعه و نیز در کل وجود نداشت که از این جهت مطالعه‌ی ما با دیگر مطالعات همخوانی داشت.

در این مطالعه مشخص گردید که با افزایش تعداد روزهای بستری میزان نارسایی آدرنال بیشتر تظاهر نموده است؛ به طوری که فراوانی آن از ۲/۵ درصد در روز نخست بستری به ۴۸/۸ درصد در روز پایانی رسید. این پدیده شاید به این علت باشد که با افزایش روزهای بستری عوامل ایجاد کننده نارسایی آدرنال فرست کافی ایجاد پاتولوژی ذکر شده را دارند. با وجود این که رابطه‌ی معنی‌داری بین جنسیت افراد و فراوانی نارسایی آدرنال وجود نداشت، ولی تفاوت معنی‌داری بین میانگین آزمایش‌های انعقادی مختلف در دو جنس وجود داشت؛ به طوری که تعداد آزمایش‌های انعقادی مختلف در مردان به طور معنی‌داری بیشتر از زنان بود.

ارتباط خونریزی ناشی از ترومبوسیتوپنی به علت مصرف هپارین با نارسایی عملکردی آدرنال به صورت گزارش موردنی بیان شده است (۱۰، ۱۳-۱۵). اگر چه ما به مطالعه‌ای که این مسئله را مطالعه کرده باشد برخورد نکردیم، ولی مطالعه‌ی ما نشان داد رابطه‌ی معنی‌داری بین میانگین آزمایش‌های انعقادی مختلف وجود یا عدم وجود نارسایی آدرنال وجود داشت.

در مطالعه‌ی ما که اکثر بیماران را مردان (۵۱/۲) درصد تشکیل می‌دادند، با وجود برتری نسبی تعداد مردان، رابطه‌ی معنی‌داری بین جنسیت افراد و فراوانی نارسایی آدرنال در طی روزهای مورد مطالعه و نیز در کل وجود نداشت. طبق مطالعه‌ی Odeniyi و همکاران، نژاد و جنس در شیوع خونریزی آدرنال نقش نداشت (۴)، که این نتیجه با مطالعه‌ی ما همخوانی داشت.

در مطالعه‌ی ما بیشترین عامل زمینه‌ای بستری سلطان (۳۶/۲ درصد) و بعد از آن ترومما (۲۶/۲ درصد) بود. سپسیس و بیماری‌های گوارشی مانند پریتونیت از دیگر عوامل بودند. نتایج ما عدم وجود رابطه بین بیماری زمینه‌ای و بروز نارسایی آدرنال در طی روزهای مورد مطالعه را نشان داد. این بدان معنی بود که نوع بیماری زمینه‌ای در بروز نارسایی آدرنال بی‌تأثیر بود.

در مطالعات دیگر آمده است که در شرایطی مانند تب، درد، ترومما، جراحی و هیپوولمی سطح کورتیزول و ACTH افزایش می‌یابد. بنابراین نارسایی عملکرد آدرنال در بیماران بدحال بحرانی، شوک، هیپوتانسیون، التهاب، سپسی، ترومای بلاست شکم، خونریزی و کواگولوپاتی بیشتر دیده می‌شود (۳-۴، ۱) که بسته به شدت بیماری زمینه‌ای، شیوع نارسایی عملکرد آدرنال در آنها بین صفر تا ۷۷ درصد می‌باشد (۵). به طور متوسط ۵۰-۶۰ درصد افراد مبتلا به شوک سپتیک و ۳۰ درصد بیماران بدحال، دچار نارسایی عملکرد آدرنال می‌شوند (۵).

خونریزی آدرنال، ترومبوز ورید آدرنال و انفارکت

References

1. Sunit C. Adrenal insufficiency of critical illness. Indian Pediatrics 2002; 39: 1011-6.
2. Moraes RB, Czepielewski MA, Friedman G, Borba EL. Diagnosis of adrenal failure in critically ill patients. Arq Bras Endocrinol Metabol 2011; 55(5): 295-302.
3. Beishuizen A, Thijs LG. Relative adrenal failure in intensive care: an identifiable problem requiring treatment? Best Pract Res Clin Endocrinol Metab 2001; 15(4): 513-31.

4. Odeniyi IA, Fasanmade OA, Ajala MO, Ohwovoriole AE. Adrenocortical function in Nigerian patients with pulmonary tuberculosis (PTB). Afr J Med Med Sci 2011; 40(1): 33-8.
5. Hall JB. Incidence of adrenal insufficiency in critically ill patients. Accessmedicine 2005; 5(2): 293-300.
6. Goodarzi M. Adrenal axis. Endocrinology 2010; 12: 344-48.
7. Shenker Y, Skatrud JB. Adrenal Insufficiency in Critically Ill Patients. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163(7): 1520-3.
8. Kurtz LE, Yang S. Bilateral adrenal hemorrhage associated with heparin induced thrombocytopenia. Am J Hematol 2007; 82(6): 493-4.
9. Farmer C, Annane D, Marik P. Pro/Con: Diagnosing adrenal failure in the critically ill. Proceedings of the Annual Meeting of the Society of Critical Care Medicine; 2004 Feb 24; Orlando, Fla; 2004.
10. Poulain G, Lamberto C, Coche E, Hainaut P, Lambert M. Acute adrenal insufficiency associated with heparin-induced thrombocytopenia. Acta Clin Belg 2008; 63(2): 112-5.
11. Carr ME, Martin EJ. Evolving techniques for monitoring clotting in plasma and whole blood samples. Clin Lab 2004; 50(9-10): 539-49.
12. Marini JM, Wheeler AP. Critical care medicine: the essentials. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2009.
13. Bleasdale JF, Rasko JE, Rickard KA, Richards G. Acute adrenal insufficiency secondary to heparin-induced thrombocytopenia-thrombosis syndrome. Med J Aust 1992; 157(3): 192-3.
14. Delhumeau A, Moreau X, Chapotte C, Houï N, Bigorgne JC. Heparin-associated thrombocytopenia syndrome: an underestimated etiology of adrenal hemorrhage. Intensive Care Med 1993; 19(8): 475-7.
15. Delhumeau A, Houet JF, Bourrier P, Bukowski JG, Granry JC. Heparin-induced thrombocytopenia complicated by hematoma of the adrenal glands and acute adrenal insufficiency. Ann Fr Anesth Reanim 1989; 8(6): 656-8.

The Prevalence of Functional Adrenal Insufficiency in Patients with Coagulation Disorder in the Intensive Care Unit, Alzahra Hospital, Iran

Saeed Abbasi MD¹, Reihanak Talakoob MD², Mahnaz Aliakbarian MD³

Abstract

Background: Adrenal bleeding in trauma, sepsis and other clinical complications is among the most common mechanism for functional adrenal insufficiency. The aim of this study was to evaluate the prevalence of functional adrenal insufficiency in patients with coagulation disorder in the intensive care unit (ICU) of Alzahra Hospital, Isfahan, Iran in 2008-2010.

Methods: This descriptive study was performed on 80 patients (aged 18-65 years) in the ICU of Alzahra Hospital. After obtaining informed consents, blood samples of patients were tested for cortisol levels and coagulation factors on the first, third, 7th and 14th days. The data was collected in a checklist and then analyzed by chi-square test, t-test and one-way analysis of variance (ANOVA) in SPSS₁₈.

Findings: There were 39 (48.8%) females and 41 (51.2%) males among the 80 studied patients. Mean coagulation disorders was 5.3 ± 2.1 in men and 4.08 ± 1.97 in women. There was a relation between coagulation disorder and sex ($P = 0.009$). Our results also showed a relation between coagulation disorder and functional adrenal insufficiency.

Conclusion: We found a relation between coagulation disorder and functional adrenal insufficiency

Keywords: Functional adrenal insufficiency, Coagulation disorder, Cortisol.

¹ Assistant Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

² Associate Professor, Department of Anesthesiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

³ General Practitioner, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran

Corresponding Author: Mahnaz Aliakbarian MD, Email: mahnaz.aliakbarian@gmail.com