

بررسی تأثیر ترنجین خوارکی بر کاهش میزان بیلی روبین نوزادی در نوزادان بستری در بخش نوزادان

دکتر مریم سابوته^۱, لیلا امینی^۲, دکتر مجید کلانی^۱, نسیمه ستایش ولی‌پور^۳

چکیده

مقدمه: هیپریلی‌روبینی یک مشکل شایع و اغلب خوش‌خیم نوزادی است که در ۶۰ درصد نوزادان پره‌ترم رخ می‌دهد. امروزه فتوترابی و تعویض خون از روش‌های اصلی درمان هیپریلی‌روبینی می‌باشدند. در بسیاری از مناطق ایران از شیرخست و ترنجین نیز برای درمان زردی نوزادی استفاده می‌شود. این مطالعه با هدف بررسی تأثیر ترنجین خوارکی بر کاهش میزان بیلی روبین نوزادی در نوزادان بستری در بخش نوزادان بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران در سال ۱۳۸۹ انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی بر روی ۹۷ نوزاد که به شکل تصادفی در دو گروه آزمون شامل فتوترابی و ترنجین خوارکی (۴۹ نوزاد) و شاهد شامل فتوترابی تنها (۴۸ نوزاد) قرار گرفته بودند، انجام شد. نوزادان گروه آزمون علاوه بر فتوترابی استاندارد Intensive هر ۱۲ ساعت یک بار، ۱۰ گرم ترنجین به شکل سوسپانسیون ۳۰ گرم درصد ترنجین حل شده در آب مقطمر و صاف شده، را از طریق دهانی دریافت نمودند. گروه شاهد تنها تحت فتوترابی استاندارد Intensive قرار داشتند. داده‌ها پس از ورود، توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۴ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها: دو گروه از نظر متغیرهای سن نوزاد، درصد رتیکولوسمی و میزان هموگلوبین تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند و همگون بودند. همچنین مقایسه‌ی میزان بیلی روبین تام نوزادان در بدو ورود به مطالعه و سپس ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از مداخله در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد.

نتیجه‌گیری: از آن جا که در مطالعه‌ی حاضر، تمامی نوزادان تحت فتوترابی قرار داشتند، ممکن است تأثیر ترنجین به عنوان یک داروی گیاهی تحت تأثیر اثرات سریع و شدید فتوترابی قرار گرفته باشد. بنابراین شاید نتوان بر طبق نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه، به طور قطع در مورد عدم تأثیر ترنجین در درمان و یا پیش‌گیری از هیپریلی‌روبینی نوزادی نظر داد. به همین جهت محققین انجام تحقیقات بیشتری را در این زمینه، به ویژه برای نوزادان غیر بستری توصیه می‌نمایند.

وازگان کلیدی: ترنجین، زردی نوزادی، هیپریلی‌روبینی، ایکتر، فتوترابی

مقدمه

محلول در چربی بالقوه نورو توکسیک است و می‌تواند به راحتی از سد خونی- مغزی عبور کند و پس از رسوب در گانکلیون‌های بازال و هسته‌های ساقه‌ی مغز، سبب اختلال در متابولیسم و فعالیت نورون‌ها شود. به این حالت کرنيکتروس یا آنسفالوپاتی ناشی از بیلی روبین گفته می‌شود. کرنيکتروس شدید می‌تواند منجر به کری عصبی، تشنج، کند ذهنی، ناهمانگی عصبی- عضلانی و

هیپریلی‌روبینی یک مشکل شایع و اغلب خوش‌خیم نوزادی است که در ۶۰ درصد نوزادان ترم و ۸۰ درصد نوزادان پره‌ترم رخ می‌دهد. بیلی روبین ماده‌ای است که از کاتابولیسم هموگلوبین در سیستم رتیکولوندوتیال تولید می‌شود؛ به نحوی که هر ۱ گرم هموگلوبین ۳۵ میلی گرم بیلی روبین تولید می‌کند. بیلی روبین غیر کونژوکه و

^۱ استادیار، گروه اطفال، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۲ مری، گروه مامایی، دانشکده‌ی پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

^۳ دانشجوی کارشناسی ارشد، گروه مامایی، دانشکده‌ی پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: لیلا امینی

ترنجیین است (۵). در طب سنتی از ترنجیین خوراکی جهت درمان زردی نوزادان استفاده می‌شود. این ماده ممکن است با کاهش فعالیت آنزیم بتا-گلکورونیداز سبب کاهش گردش روده‌ای-کبدی شود و منجر به دفع بیشتر بیلی‌روبین از مدفع گردد (۶). همچنین این اعتقاد وجود دارد که ممکن است ترنجیین با اتصال به بیلی‌روبین موجود در روده نیز از بازجذب آن جلوگیری نماید (۷). از طرفی این طور به نظر می‌رسد که ترنجیین می‌تواند به عنوان ملین، سبب افزایش حرکات روده و در نتیجه، افزایش دفع بیلی‌روبین از این طریق گردد.

امروزه تحقیقات محدودی بر روی تأثیر ترنجیین بر روند زردی نوزادی انجام شده است. لذا این مطالعه با هدف بررسی تأثیر ترنجیین خوراکی بر کاهش میزان بیلی‌روبین نوزادی در نوزادان بستری در بخش نوزادان بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران در سال ۱۳۸۹ انجام شد.

روش‌ها

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی همراه با گروه شاهد انجام شد. جامعه مورد مطالعه عبارت از کلیه نوزادان مبتلا به هیپریلی‌روبینمی بستری در بخش نوزادان بیمارستان شهید اکبرآبادی تهران بود که شرایط شرکت در مطالعه را داشتند و والدین آن‌ها مایل به شرکت در تحقیق بودند. معیارهای ورود به مطالعه عبارت از بیلی‌روبین بالای ۱۴ میلی‌گرم در دسی‌لیتر، عدم وجود هر گونه بیماری دوران نوزادی همزمان و یا هر گونه فاکتور خطر (از قبیل همولیز، سپسیس، آسفیکسی)، عدم نیاز به تعویض خون، وزن بالای ۲۰۰۰ گرم و سن جنینی بالاتر از ۳۴ هفته بودند. توضیحات

یا حتی مرگ شود.

در حالت طبیعی سطح بیلی‌روبین غیر کونژوکه در سرم خون بند ناف ۱-۳ میلی‌گرم در دسی‌لیتر است و با سرعت کمتر از ۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر در ۲۴ ساعت افزایش می‌یابد. به این ترتیب زردی فیزیولوژیک در روزهای دوم و سوم پس از تولد آشکار می‌گردد و در روزهای دوم تا چهارم به اوج خود یعنی ۵-۶ میلی‌گرم در دسی‌لیتر می‌رسد. سپس به تدریج مقادیر آن تا روزهای پنجم تا هفتم تولد به کمتر از ۲ میلی‌گرم در دسی‌لیتر کاهش می‌یابد. زردی ناشی از این تغییرات، زردی فیزیولوژیک نامیده می‌شود.

از اوایل دهه ۱۹۷۰ تاکنون، هیپریلی‌روبینمی نوزادی با فتوترایپی درمان می‌شود. بدون در نظر گرفتن علت، هدف از درمان، ممانعت از نوروتوکسیسته‌ی ناشی از بیلی‌روبین غیر کونژوکه می‌باشد. در صورت افزایش بیلی‌روبین به مقادیر خطرناک و یا شکست در فتوترایپی، ممکن است از تعویض خون جهت کاهش سطح بیلی‌روبین استفاده شود (۱). تجویز برخی مواد خوراکی از قبیل شارکول، کلستیرامین و آگار نیز با ممانعت از جذب روده‌ای بیلی‌روبین سبب کاهش سطح سرمی آن می‌شوند (۲).

همچنین در بسیاری از مناطق ایران از جمله در استان فارس و لرستان از شیرخشت و ترنجیین در طب سنتی برای درمان زردی نوزادان استفاده می‌شود (۳-۴). ترنجیین ماده‌ای است شیرین از خارشتر ایرانی یا Alhagi persarum. این گیاه که در شوره‌زارهای ایران، عربستان، صحراي سینا، سوریه، هند و پاکستان تا ارتفاع ۴۰۰ متری از سطح دریا می‌روید، گیاهی است پایا از خانواده‌ی پروانه داران (Fabaceae) یا Papilionaceae و یکی از بنشن‌ها به شمار می‌رود. نام دیگر آن علف

تجزیه و تحلیل شد و برای مقایسه میانگین‌ها از آزمون Student-t استفاده شد.

یافته‌ها

این مطالعه بر روی ۹۷ نوزاد (۴۹ نفر در گروه آزمون و ۴۸ نفر در گروه شاهد) انجام شد. بیشترین تعداد نمونه‌ها در هر دو گروه آزمون (۵۷/۱ درصد) و شاهد (۵۴/۲ درصد)، دختر بودند. کومبس مستقیم در تمامی نوزادان مورد مطالعه در هر دو گروه منفی بود. نوع زایمان در ۵۶/۳ درصد نوزادان گروه شاهد و ۳۶/۷ درصد نوزادان گروه آزمون طبیعی و باقی مانده نوزادان حاصل زایمان به شیوه‌ی سزارین بودند. هیچ یک از نمونه‌های مورد پژوهش در هر دو گروه، حاصل زایمان با وسیله نبودند، سفال هماتوم نداشتند و همچنین مبتلا به هیپربیلی‌روبینی مستقیم و یا همولیز نیز نبودند.

جدول ۱ مقایسه‌ی برخی مشخصات را در نوزادان مورد مطالعه نشان داده است.

همان طور که در جدول مذکور نشان داده شده است، دو گروه از نظر متغیرهای سن جنینی، سن نوزاد، درصد رتیکولوسیت و میزان هموگلوبین تفاوت آماری معنی‌داری نداشتند و همگون بودند، ولی

لازم به والدین نوزادان مذکور داده شد و در صورت تمایل برای ورود به مطالعه، از آن‌ها رضایت‌نامه اخذ گردید. سپس نوزادان به محض بستره به طور تصادفی در دو گروه آزمون (فتوترابی و ترنجین خوراکی) و شاهد (فتوترابی تنها) قرار داده شدند.

نوزادانی که والدین آن‌ها مایل به ادامه شرکت در مطالعه نبودند و یا در حین مطالعه نیاز به تعویض خون داشتند، از مطالعه حذف شدند. در نهایت، این مطالعه بر روی ۹۷ نوزاد (۴۹ نفر در گروه آزمون و ۴۸ نفر در گروه شاهد) انجام شد.

نوزادان گروه آزمون علاوه بر فتوترابی استاندارد Intensive، هر ۱۲ ساعت یک بار، ۱۰ گرم ترنجین به شکل سوسپانسیون ۳۰ گرم درصد ترنجین حل شده در آب مقطر و صاف شده را از طریق دهانی دریافت می‌نمودند. گروه شاهد تنها تحت فتوترابی استاندارد Intensive قرار داشتند. نوع دستگاه فتوترابی، فاصله‌ی منبع نور از نوزاد، نوع پوشش، دما و نوع تغذیه‌ی نوزادان (شیر مادر) در هر دو گروه یکسان بود.

میزان بیلی‌روبین سرم نوزادان در بدو ورود به مطالعه و سپس ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از ورود به مطالعه سنجیده شد. داده‌ها توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۴ (SPSS Inc, Chicago, IL)

جدول ۱. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار برخی مشخصات نوزادان مورد مطالعه در دو گروه

متغیر	گروه	فتوترابی + ترنجین			P مقدار
		انحراف معیار \pm میانگین	انحراف معیار \pm میانگین	فتوترابی	
سن جنینی (هفته)		۳۷/۶۳ \pm ۱/۶۷	۳۷/۵۰ \pm ۱/۵۱		۰/۶۳۹
سن نوزاد (روز)		۶/۰۲ \pm ۲/۸۱	۶/۸۱ \pm ۳/۳۲		۰/۲۰۸
وزن هنگام تولد (گرم)		۳۱۰۴/۰۸ \pm ۴۳۷/۰۴	۲۹۰۳/۶۲ \pm ۳۷۵/۹۶		۰/۰۲۴
وزن هنگام بستره (گرم)		۲۹۷۹/۳۲ \pm ۴۹۴/۰۵	۲۴۸۴/۲۹ \pm ۶۱۷/۴۶		۰/۰۰۳
درصد رتیکولوسیت		۱/۶۹ \pm ۱/۰۳	۱/۵۴ \pm ۱/۰۵		۰/۵۱
هموگلوبین نوزاد (میلی گرم در دسی لیتر)		۱۵/۸۶ \pm ۲/۱۱	۱۵/۶۴ \pm ۲/۲۵		۰/۶۲۵

جدول ۲. مقایسه‌ی میانگین و انحراف معیار میزان بیلی‌روبین تام نوزادان مورد مطالعه در دو گروه

مقدار بیلی‌روبین تام	گروه	فتوترایی انحراف معیار \pm میانگین	فتوترایی + ترنجیین	P مقدار
بدو ورود		$16/99 \pm 2/28$	$17/59 \pm 2/90$.۰/۲۶۳
۲۴ ساعت پس از مداخله		$12/53 \pm 3/52$	$12/47 \pm 3/33$.۰/۹۲۸
۴۸ ساعت پس از مداخله		$9/79 \pm 3/39*$	$9/72 \pm 2/80*$.۰/۹۲۳
۷۲ ساعت پس از مداخله		$8/77 \pm 3/22**$	$9/12 \pm 2/14***$.۰/۷۸۹

*: تعداد ۳۴ نفر **: تعداد ۱۰ نفر

پس از شروع ترنجیین به طور معنی‌داری پایین‌تر از گروه شاهد بود ($0/014 < P$). این محققین معتقد بودند که با وجود باورهای بومی مبنی بر تأثیر ترنجیین در کاستن زردی نوزادی، تجویز این ماده اثر قابل توجهی در درمان زردی نداشت و به عنوان درمان زردی پیشنهاد نمی‌شد (۳).

نبوی‌زاده و همکاران در مطالعه‌ای با هدف بررسی In vitro اثر داروهای گیاهی بر هیپریلی‌روبینی نوزادی گزارش کردند که اگر چه عناب، شیرخست و ترنجیین دارای اثر ملین هستند و سبب کاهش چرخه روده‌ای - کبدی در بازجذب بیلی‌روبین از روده و دفع روده‌ای بیلی‌روبین می‌شوند، اما تنها کاسنی می‌تواند در محیط خارج از بدن و بدون تأثیر عوامل داخلی در پایین آوردن بیلی‌روبین مؤثر باشد (۸).

بندگی در پژوهشی با هدف بررسی علمی تأثیر خوراکی محلول ترنجیین بر کاهش بیلی‌روبین نوزادان موش سفید آزمایشگاهی مبتلا به هیپریلی‌روبینی تجربی نشان داد که اگر چه ترنجیین قادر است غلظت بیلی‌روبین پلاسمما را در موش‌های سفید آزمایشگاهی دچار هیپریلی‌روبینی کاهش دهد و لیکن این محقق تجویز ترنجیین در انسان را منوط به انجام کارآزمایی‌های بالینی دانست (۷).

بر خلاف این، کازرانی و همکاران در مطالعه‌ای با

وزن هنگام تولد و وزن هنگام بستری در گروه آزمون به شکل معنی‌داری بالاتر بود (به ترتیب $0/024 < P$ و $0/003 < P$).

مقایسه‌ی میزان بیلی‌روبین تام واحدهای مورد پژوهش در بدو ورود و سپس ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از ورود به مطالعه در جدول ۲ نشان داده شده است.

همان طور که جدول ۲ نشان می‌دهد، مقایسه‌ی مقادیر بیلی‌روبین در بدو ورود و سپس ۲۴ و ۴۸ ساعت پس از ورود به مطالعه در بین دو گروه اختلاف معنی‌داری را نشان نداد.

بحث

در نهایت، یافته‌های حاصل از این پژوهش نیز همانند دیگر پژوهش‌های انجام شده در این زمینه نشان داد که تجویز ترنجیین خوراکی تأثیری بر کاهش میزان بیلی‌روبین نوزادان بستری نداشت.

طراهانی و همکاران نیز در تحقیقی با هدف بررسی اثر ترنجیین خوراکی در کاستن زردی فیزیولوژیک نوزادان نشان دادند که طول مدت بستری بین دو گروه ترنجیین و فتوترایی با گروه فتوترایی تنها تفاوت معنی‌داری نداشته است. همچنین بیلی‌روبین تام و مستقیم دو گروه بعد از ۲۴ ساعت تفاوت معنی‌داری نداشتند ($0/۳۴ = P$)، ولی بیلی‌روبین مستقیم ۴۸ ساعت

هیپربیلی‌روبینمی یعنی فتوترایپی پرداخته‌اند. از آن جا که مطالعه‌ی حاضر بر روی نوزادان بستره انجام شده بود، برای تمامی نوزادان در هر دو گروه مورد مطالعه از فتوترایپی، طبق معمول بخش استفاده شد. به همین دلیل تأثیر ترنجیین به عنوان یک داروی گیاهی که احتمال دارد نسبت به درمان فتوترایپی دارای تأثیری بطئی‌تر باشد، می‌تواند تحت تأثیر اثرات سریع و شدید فتوترایپی قرار گرفته باشد.

بنابراین شاید نتوان بر طبق نتایج این مطالعه و مطالعات مشابه، به طور قطع در مورد عدم تأثیر ترنجیین در درمان هیپربیلی‌روبینمی نوزادی نظر داد. به همین جهت محققین انجام تحقیقات بیشتری با دوزهای متفاوت ترنجیین را جهت پیش‌گیری و یا درمان هیپربیلی‌روبینمی توصیه می‌نمایند. این نکته از آن جهت مهم است که در صورتی که بتوان داروهای گیاهی کم عارضه را جایگزین درمان‌های مرسوم و همراه با عوارض نمود، می‌توان در امر درمان و یا پیش‌گیری از بیماری‌ها بهتر عمل کرد. از طرفی با توجه به بومی بودن بسیاری از گیاهان دارویی در ایران، استفاده از آن‌ها برای خانواده‌ها کم هزینه‌تر و در دسترس‌تر می‌باشد و در بعد کلان نیز در اقتصاد کشور و ممانعت از خروج ارز مؤثر خواهد بود.

به دلیل این که اکثر بیماران پس از دریافت دوره‌ی یک روزه‌ی درمان ترخیص می‌شوند، بنابراین تعداد نوزادانی که در بررسی ۴۸ ساعت پس از ورود به مطالعه حضور داشتند، بسیار کمتر از تعداد اولیه‌ی نمونه‌ها بود و این مسئله از محدودیت‌های این پژوهش بود.

هدف بررسی برخی اثرات توکسیک احتمالی ترنجیین در موش سوری نشان دادند که تجویز ترنجیین با دوزهای مختلف (روزانه ۰/۶-۴/۸ گرم به ازای کیلوگرم) به مدت ۱۰ روز، چه در تجویز از راه لوله‌ی معدی و چه در روش تزریق داخل صفاقی، تأثیر معنی داری بر میزان بیلی‌روبین سرم نداشتند است، ولی وزن موش‌ها، شاخص‌های آسیب کبدی (آلکالن فسفاتاز و آلانین ترانس‌آمیناز) و شاخص‌های نشان دهنده‌ی عوارض کلیوی (کراتینین و اوره) این موش‌ها نیز تحت تأثیر تجویز ترنجیین قرار نگرفته بود. این محققین چنین نتیجه‌گیری کردند که به نظر می‌رسد ترنجیین به خصوص در دوزهای پایین تر فاقد عوارض توکسیک، به ویژه عوارض هپاتوتوكسیسیتی و نفروتوكسیسیتی می‌باشد؛ بنابراین بالقوه می‌تواند به عنوان دارویی کم خطر جهت مطالعات بیشتر معرفی شود. با این حال این محققین نیز پیشنهاد نمودند که جهت اثبات اثربخشی این دارو و به کارگیری آن در درمان یرقان در انسان، مطالعات بیشتری صورت گیرد (۹).

پنجوانی و همکاران نیز در مطالعه‌ی خود عدم تأثیر ترنجیین در پیش‌گیری از هیپربیلی‌روبینمی نوزادان سالم فول ترم را گزارش کردند (۶).

نتیجه‌گیری

توجه به مطالعات انجام شده و از جمله مطالعه‌ی حاضر، در مورد نقش ترنجیین در درمان و یا پیش‌گیری از هیپربیلی‌روبینمی نوزادی نشان می‌دهد که اکثر این مطالعات به بررسی نقش ترنجیین در کنار درمان معمول

References

- Kliegman R, Behrman RE, Nelson WE, Jenson HB. Nelson textbook of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders; 2007.
- Taeusch HW, Ballard RA, Gleason CA, Avery ME. Avery's diseases of the newborn. 8th ed. Canada: Elsevier Health Sciences; 2005.

3. Tarhani F, Momen Nasab M, Delfan B, Kazemi AH, Zendeh kar A, Zaman M. Evaluation of Oral Manna (Taranjebin) on Neonatal Hyperbilirubinemia. Yafteh 2004; 6(22): 55-8. [In Persian].
4. Shakiba M, Pishva N. Comparing Shirkhesht and Taranjebin with phototherapy in icteric neonates. [Thesis]. Shiraz: Shiraz University of Medical Sciences; 1992. [In Persian].
5. Taranjebin [Online]. 2011. Available from: URL: <http://fa.wikipedia.org/wiki>.
6. Panjvani H, Kharrazi-Sabet S, Tawakkuli M, Ramezani MR, Sarraf MT. Is Taranjebin a prophylactic agent for neonatal jaundice? Med J IR Iran 1995; 9(1): 27-32.
7. Bandegi AR. Effects of Taranjebin on serum bilirubin in hyperbilirubinemic suckling rats. Koomesh 2002; 3(3): 161-6.
8. Nabavizadeh SH, Safari M, Khoshnevisan F. The effect of herbal drugs on neonatal jaundice. Iran J Pediatr 2005; 15(2): 133-8.
9. Kazerani HR, Jamshidian-Mojaver M, Yusofi-Nasab AR. Preliminary study of potential toxic effects of taranjebin in Syrian mice. Koomesh 2007; 8(2): 61-6.

The Effects of Oral Manna on Reducing Neonatal Serum Bilirubin Levels

Maryam Saboute MD¹, Leila Amini², Majid Kalani MD¹, Nasimeh Setayesh Valipour³

Abstract

Background: As a common and often benign problem, hyperbilirubinemia occurs in 60% of term and 80% of preterm neonates. The current treatment methods for the complication are phototherapy and blood exchange. However, in many areas of Iran, use of oral manna is common. This study investigated the effects of manna on neonatal serum bilirubin levels among hospitalized neonates in Akbar-Abadi Hospital (Tehran, Iran) during 2011.

Methods: This randomized control clinical trial was conducted on 97 neonates (49 in phototherapy group as the controls and 49 in phototherapy plus manna group). The case group orally received 10 g of 30 g/100 ml manna suspension every 12 hours. They also underwent intensive phototherapy similar to the control group. Data was analyzed by SPSS₁₄.

Findings: There were no differences between the two groups in terms of gestational age, neonatal age, retic count, and hemoglobin levels. Comparison between the two groups did not show any significant differences in serum bilirubin levels 0, 24, and 48 hours after the intervention.

Conclusion: Although this study did not show any differences between the two groups, intensive phototherapy might have prevented the possible effects of manna to be revealed. Further research in this field is thus recommended.

Keywords: Manna, Icterus, Hyperbilirubinemia, Phototherapy

¹ Assistant Professor, Department of Pediatrics, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

² Lecturer, Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

³ MSc Student, Department of Midwifery, School of Nursing and Midwifery, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Corresponding Author: Leila Amini, Email: l-amini@tums.ac.ir