

تعداد و حجم پلاک‌های دمی‌لینه ممکن است پاسخ به درمان بیماران اسکروز مولتیپل را پیش‌گویی نماید

دکتر علی حکمت نیا^۱، دکتر مسعود اعتمادی فر^۲، دکتر امیر حسین قضاوی^۳، فرزانه حکمت نیا^۴،
دکتر امیر رضا رادمرد^۵، سید محمد امیر شاه کرمی^۶

خلاصه

مقدمه: اثر اینترفرون بتا در درمان اسکروز مولتیپل (Multiple sclerosis یا MS) عود و بهبود یابنده (Relapsing-remitting) ثابت شده است، اما تمام بیماران به این درمان پاسخ نمی‌دهند. هدف این مطالعه، بررسی تغییرات تعداد و حجم پلاک‌های دمی‌لینه شده به عنوان مارکرهای مکمل برای پاسخ به درمان یک سال پس از درمان با اینترفرون بتا (IFN-β) توسط تصویر برداری رزونانس مغناطیسی (MRI یا Magnetic resonance imaging) بود.

روش‌ها: ۴۱ بیمار مبتلا به MS که پیش از این تحت درمان قرار نگرفته بودند، انتخاب شدند و تحت درمان IFN-β-1α قرار گرفتند. MRI مغز قبل از درمان و سپس یک سال پس از درمان گرفته شد و تعداد پلاک‌ها (NP یا Number of plaques) و حجم پلاک‌ها (VP یا Volume of plaques) تعیین شدند. معیار پاسخ به درمان به لحاظ MRI کاهش حداقل ۵۰ درصد در NP یا VP بود.

یافته‌ها: در بین بیماران پذیرش شده برای مطالعه، کاهش معنی‌داری در میانگین تعداد و حجم پلاک‌ها پس از درمان ملاحظه شد ($P < 0.001$). ویژگی برای کاهش ۵۰ درصد در تعداد و حجم پلاک‌ها به عنوان دو معیار مجزا یکسان و برابر ۱۰۰ درصد بود. حساسیت آزمون تعداد پلاک‌ها ۶۵/۵ درصد و حساسیت حجم پلاک‌ها ۹۰/۶ درصد بود. به علاوه با در نظر گرفتن ۱۰ درصد برای نقطه‌ی برش تعداد پلاک‌ها، حساسیت تعداد پلاک‌ها به عنوان یک معیار با حساسیت حجم پلاک‌ها برابر بود.

نتیجه‌گیری: این داده‌ها پیشنهاد می‌کنند که هم تعداد پلاک‌ها و هم حجم پلاک‌ها می‌توانند به عنوان دو معیار قابل اعتماد در تصویر برداری MRI جهت برآورد پاسخ به درمان به کار رود، اما حجم پلاک‌ها معیار دقیق‌تری نسبت به تعداد پلاک‌ها است.

واژگان کلیدی: اسکروز مولتیپل، عودکننده-بهبود کننده، تصویر برداری رزونانس مغناطیسی، اینترفرون بتا، حساسیت، ویژگی.

مقدمه

بیماری مؤثر است و به علاوه آثار جانبی قابل قبولی دارد (۱-۲). با وجود این تمام بیماران MS به این درمان پاسخ نمی‌دهند و جهت کنترل بیماری درمان‌های تهاجمی‌تری لازم می‌باشد. تشخیص زود هنگام موارد عدم پاسخ ضروری می‌باشد و تغییر زود هنگام درمان ممکن است مفید واقع شود؛ چرا که از پیشرفت بیماری

اینترفرون بتا (IFN-β) در حال حاضر خط اول درمان تعدیل‌کننده‌ی بیماری اسکروز مولتیپل (MS یا Multiple sclerosis) عود و بهبود دهند (Relapsing-remitting) است. نشان داده شده است که این دارو در کاهش نرخ عود و کاهش سیر پیشرفت

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیاری در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ دانشیار، گروه رادیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ استاد، گروه نورولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دستیار، گروه رادیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ دانشجوی پزشکی، دانشگاه لندن، لندن، انگلستان.

^۵ رادیولوژیست، اصفهان، ایران.

^۶ دستیار، گروه کودکان، دانشکده‌ی پزشکی و کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

Email: amirhosseinghazavi@yahoo.com

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر امیر حسین قضاوی

جلوگیری می‌کند (۳).

در حال حاضر هیچ روش قابل اعتمادی جهت پیش‌گویی پاسخ به درمان‌های متنوعی که در دسترس است وجود ندارد؛ لذا پاسخ به درمان بر اساس وضعیت بالینی بیمار، موارد عود و پیشرفت ناتوانی و از طریق Expanded disability status scale (EDSS) مورد قضاوت قرار می‌گیرد (۳). معیارهای بالینی مختلفی که پیشنهاد شده است حساسیت ۴۷ تا ۷۷ درصد و ویژگی ۸۴ تا ۹۷ درصد برای تعیین میزان شکست در درمان را دارند (۳). نیاز برای معیارهای کمکی حساس‌تر و اختصاصی‌تر که به طور عینی محاسبه شوند و به طور ارجح پاسخ به درمان را قبل از شروع درمان تعیین کنند به نظر ضروری می‌رسد.

تصویر برداری رزونانس مغناطیسی (Magnetic resonance imaging یا MRI) در روش تشخیص MS انقلابی نموده است و همچنین نیم‌نگاهی به گذشته‌ی طبیعی بیماری دارد (۴-۵). با این وجود بهره‌گیری از MRI در پایش بیماران مبتلا به MS که تحت درمان‌های مختلفی هستند، مفید فایده نبوده است (۳). اگر چه درمان‌های تعدیل‌کننده‌ی بیماری آثار معنی‌داری بر فعالیت پلاک‌های MS در MRI داشته است، گزارش‌های اندکی مبنی بر این که یافته‌های MRI با فعالیت بالینی بیماری و پاسخ به درمان مرتبط است، وجود دارد (۱۳-۶).

هدف این مطالعه، بررسی آینده‌نگر ارزش تعداد و حجم پلاک‌ها در MRI به عنوان معیارهای رادیولوژیکی در تعیین پاسخ به IFN- β در بیماران مبتلا به MS بود.

روش‌ها

۴۱ بیمار مبتلا به MS (۱۱ مرد و ۳۰ زن) که سیر Relapsing-remitting داشتند با محدوده‌ی سنی ۱۶ تا

۴۵ سال در این مطالعه به صورت تصادفی وارد شدند. نمونه‌گیری از دی ماه ۱۳۸۸ تا خرداد ماه ۱۳۸۹ از بین بیمارانی که به انجمن MS اصفهان مراجعه نمودند، صورت گرفت. مبتلایان به MS تازه تشخیص داده شده (کمتر از یک سال) که EDSS آن‌ها ۵-۱ بود، وارد مطالعه شدند. بیماران تحت درمان با کورتیکو استروئید در خلال سه ماه گذشته، وقوع عود در خلال ۳۰ روز گذشته، شرح حال از سایر اختلالات نورولوژیک یا روان‌پزشکی، بارداری، شرح حال از سایر بیماری‌های خود ایمنی شناخته شده وارد مطالعه نشدند. قبل از ورود به مطالعه کلیه‌ی رضایت‌نامه‌ی کتبی را امضا نمودند.

بیماران به مدت یک سال تحت درمان با IFN- β -1 α با دوز ۱۲ میلیون واحد برابر ۴۴ میکروگرم به صورت زیر جلدی، سه بار در هفته قرار گرفتند. جهت برآورد وضعیت بالینی، بیماران به صورت ماهیانه ویزیت شدند. در صورتی که عودهای مشکوک رخ می‌داد، ویزیت‌های اضافی خارج از برنامه انجام شد. درمان با کورتیکو استروئید برای بیمارانی که در خلال مطالعه دچار عود می‌شدند مجاز بود.

افزایش ناتوانی به صورت افزایش حداقل یک امتیاز EDSS که برای حداقل ۶ ماه در خلال مطالعه پایدار بماند در نظر گرفته شد که به معنای عدم پاسخ به درمان نیز بود (۱۴). کمیته‌ی اخلاقی محلی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، پروتکل این مطالعه را بر اساس اصول اخلاقی تحقیق و آزمون روی انسان پذیرفت.

MRI مغز با استفاده از دستگاه ۱/۵ تسلا (Phillips Gyroscan Intra 1.5-Tesla MR imaging system) واجد کوئل سر قبل و بعد از درمان IFN- β -1 α گرفته شد. پروتکل MRI شامل

(Spin-echo axial, sagittal and coronal T-weighted repetition / echo time [TR / TE] 500/20 ms), T₂- weighted (TR/TE, 11000/140ms) Sequences.

بالینی به درمان پاسخ ندادند. میانگین تعداد پلاک‌ها از $5/68 \pm 8/7$ در آغاز دوره به $15/14 \pm 8/83$ در پایان دوره رسید ($P < 0/001$).

با فرض نقطه‌ی برش ۵۰ درصد و پاسخ به درمان به صورت کاهش در تعداد و حجم پلاک‌ها، ۲۹ بیمار (۵۱/۲ درصد) بر اساس تعداد و ۲۹ بیمار (۷۰/۷ درصد) بر اساس حجم پلاک‌ها به درمان پاسخ دادند. به همین ترتیب حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت، ارزش اخباری منفی و صحت محاسبه شدند که در جدول ۱ آمده است.

جدول ۱. صحت پیش‌بینی شده‌ی کاهش تعداد و حجم پلاک‌ها با نقطه‌ی برش ۵۰ درصد برای پاسخ بالینی

تعداد پلاک‌ها	حجم پلاک‌ها	درصد	درصد
۶۵/۶	۹۰/۶	حساسیت	۹۰/۶
۱۰۰	۱۰۰	ویژگی	۱۰۰
۱۰۰	۱۰۰	ارزش اخباری	۱۰۰
۴۵	۷۵	ارزش اخباری	۷۵
۷۳/۱	۹۲/۶	صحت	۹۲/۶

جدول ۱ نشان می‌دهد که حجم پلاک‌ها جهت پیش‌گویی پاسخ بالینی به درمان از حساسیت، ارزش اخباری منفی و صحت بالاتری نسبت به تعداد پلاک‌ها برخوردار هستند.

به منظور تعیین نقطه‌ی برش مناسب جهت کاهش تعداد و حجم پلاک‌ها پس از درمان، آنالیز منحنی ROC انجام شد (شکل ۱).

اختلاف معنی‌داری بین سطح زیر منحنی ROC برای کاهش تعداد و حجم پلاک در پیش‌گویی پاسخ به درمان وجود نداشت. حساسیت، ویژگی، ارزش اخباری مثبت و ارزش اخباری منفی کاهش تعداد پلاک‌ها و نیز کاهش حجم پلاک‌ها برای پاسخ به درمان بر اساس نقطه‌ی

با ضخامت برش ۸ میلی‌متر حاوی گپ یک میلی‌متری بدون تجویز کنتراست بود. ماتریس تصویر 256×256 و میدان دید (Field of view) آن برابر ۲۴ سانتی‌متر بود. بررسی تصاویر اولیه و ثانویه MRI به انضمام تعیین کمی تعداد و حجم پلاک‌ها توسط دو رادیولوژیست مستقل از یکدیگر بر روی تصاویر FLAIR صورت گرفت. این رادیولوژیست‌ها نسبت به داده‌های دموگرافیک و بالینی بیماران بی‌اطلاع بودند. چنانچه تجزیه و تحلیل آن‌ها با هم موافق نبود، میانگین ارزشی گزارش‌های آن‌ها در نظر گرفته شد.

حجم پلاک‌ها با استفاده از نرم‌افزار MRI Chris Rorden MRICRO Version 1.40 build 1 بر روی تصاویر اگزیمال FLAIR تعیین شد. قطعی که بزرگ‌ترین قطر پلاک در آن بود به کار گرفته و سپس بالاترین قطع برای هر پلاک تعیین شد (تا آن جایی که پلاک محو شود). به همین ترتیب حجم کلی پلاک‌ها برای هر بیمار در دو موقعیت قبل و پس از درمان محاسبه شد.

تجزیه و تحلیل آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۳ (version 13, SPSS Inc., Chicago, IL) انجام شد. معنی‌دار بودن اختلاف در میانگین متغیرها توسط آزمون t زوج مشخص شد. نقطه‌ی برش (Cut-off-point) مربوط به پاسخ به درمان شامل کاهش تعداد و حجم پلاک‌ها از طریق آنالیز منحنی (ROC) Receiver operating characteristics انجام گردید. مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد.

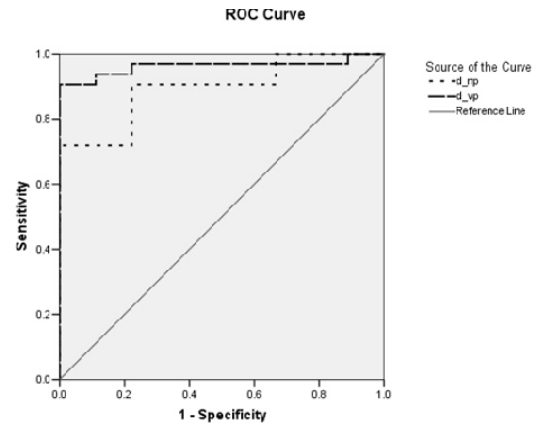
یافته‌ها

از میان ۴۱ بیمار شرکت‌کننده در مطالعه ۹ بیمار (دو مرد و هفت زن معادل ۲۱/۹ درصد) بر اساس تعریف

برش در جدول ۲ نشان داده شده است.

حساسیت حجم پلاک‌ها خواهد بود.

برخی گزارش‌ها سودمندی MRI به عنوان یک روش کمکی در پاسخ به درمان را نشان داده‌اند. نشان داده شده است که بیمارانی که تحت درمان با IFN- β قرار گرفته‌اند، چنانچه بیش از دو ضایعه‌ی جدید در T₂ پس از دو سال از درمان پیدا کنند، خطر افزایش یافته‌ای از پاسخ ضعیف به درمان دارند (۹). در مطالعه‌ی دیگری پاسخ ضعیف به درمان به صورت افزایش در ناتوانی پس از دو سال از درمان تعریف شده است و این میزان در بیمارانی که ۳ یا بیشتر ضایعه‌ی فعال جدید داشتند (جدید یا بزرگ‌تر در T₂ یا حاجب شده با گادولینیوم پس از یک سال درمان) بیشتر از بیمارانی است که دو یا کمتر ضایعه‌ی فعال دارند (۱۱). مطالعات دیگری نشان داده است که عدم وجود ضایعه‌ی حاجب شده با گادولینیوم یا ضایعه‌ی جدید در T₂ پس از یک سال از درمان می‌تواند معیاری برای پاسخ بهتر به درمان باشد (۱۳-۱۲). همچنین نشان داده شده است که کسانی که پاسخ به درمان نمی‌دهند، حجم ضایعه‌ی هیپرسیگنال بیشتری در T₂ دارند (۱۵). این مطالعات اثبات می‌کنند که وجود و اندازه‌ی ضایعات بررسی شده با MRI ممکن است پاسخ به IFN- β را نشان دهند. نتایج این مطالعه با مشاهدات قبلی که در آن‌ها میزان و وجود ضایعات MRI به عنوان روش کمکی در پاسخ به درمان به کار رفت، سازگار بود. مطالعه‌ی دیگری نشان داد که ضایعات جدید در T₂ پس از یک سال از درمان در مقایسه با MRI پایه، همراه با پاسخ ضعیف به درمان با IFN- β است و خطر پاسخ به درمان ضعیف با افزایش تعداد ضایعات افزایش می‌یابد که به صورت افزایش ده برابر به ازای هر ضایعه‌ی جدید بود (۱۶).



شکل ۱. منحنی Roc در رابطه با کاهش تعداد و حجم پلاک‌ها برای پیش‌گویی نتایج پاسخ بالینی بیماران مورد مطالعه
d_np: درصد کاهش در تعداد پلاک‌ها
d_vp: درصد کاهش در حجم پلاک‌ها

جدول ۲. صحت پیش‌بینی شده‌ی کاهش تعداد و حجم پلاک‌ها

تعداد پلاک‌ها درصد	حجم پلاک‌ها درصد	AUROC
(۰/۷۹۶-۰/۹۹۵)	(۰/۹۰۳-۱/۰۲۰)	
۸/۳	۴۵/۲	نقطه‌ی برش
۹۰/۶	۹۰/۶	حساسیت
۷۷/۷	۱۰۰	ویژگی
۹۳/۵	۱۰۰	ارزش اخباری مثبت
۷۰	۷۵	ارزش اخباری منفی
۸۷/۸	۹۲/۶	صحت

بحث

این مطالعه پیشنهاد می‌کند هم تعداد و هم حجم پلاک می‌توانند معیارهای تصویر برداری قابل اطمینانی جهت برآورد پاسخ به درمان در بیماران مبتلا به MS باشند، اما حجم پلاک‌ها شاخص دقیق‌تری است. به علاوه چنانچه نقطه‌ی برش برای تعداد پلاک‌ها که پیش از این ۵۰ درصد تعریف شد به ۱۰ درصد کاهش یابد، حساسیت تعداد پلاک‌ها به عنوان یک معیار تصویر برداری برای

نتیجه‌گیری

هزینه است که چنانچه با معیارهای بالینی ارزیابی شود نتایج مختلفی به دست می‌آید که ناشی از نقطه نظرهای مختلف بالینی و قضاوت ذهنی می‌باشد.

نتایج این مطالعه نشان داد که معیارهای تصویر برداری ابزار عینی‌تری برای ارزیابی اثر بخشی درمان به دست می‌دهد. به علاوه بررسی کمی پاسخ به درمان با تصویر برداری می‌تواند روش مکمل مناسبی برای پاسخ بالینی در بیماران MS باشد. با در نظر گرفتن تنوع نسبی در استراتژی‌های درمان MS، نکته‌ی مهم ارزیابی کارایی -

تشکر و قدردانی

کلیه‌ی نویسندگان از پرسنل واحد MRI و انجمن MS تشکر و قدردانی می‌نمایند..

References

1. Kappos L, Traboulsee A, Constantinescu C, Eralinna JP, Forrestal F, Jongen P, et al. Long-term subcutaneous interferon beta-1a therapy in patients with relapsing-remitting MS. *Neurology* 2006; 67(6): 944-53.
2. Grigoriadis N. Interferon beta treatment in relapsing-remitting multiple sclerosis. A review. *Clin Neurol Neurosurg* 2002; 104(3): 251-8.
3. Rio J, Comabella M, Montalban X. Predicting responders to therapies for multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol* 2009; 5(10): 553-60.
4. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain* 1997; 120 (Pt 11): 2059-69.
5. Tintore M, Rovira A, Martinez MJ, Rio J, Diaz-Villoslada P, Brieva L, et al. Isolated demyelinating syndromes: comparison of different MR imaging criteria to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000; 21(4): 702-6.
6. Paty DW, Li DK. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. II. MRI analysis results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. UBC MS/MRI Study Group and the IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology* 1993; 43(4): 662-7.
7. Simon JH, Jacobs LD, Campion M, Wende K, Simonian N, Cookfair DL, et al. Magnetic resonance studies of intramuscular interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group. *Ann Neurol* 1998; 43(1): 79-87.
8. Li DK, Paty DW. Magnetic resonance imaging results of the PRISMS trial: a randomized, double-blind, placebo-controlled study of interferon-beta1a in relapsing-remitting multiple sclerosis. Prevention of Relapses and Disability by Interferon-beta1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis. *Ann Neurol* 1999; 46(2): 197-206.
9. Rudick RA, Lee JC, Simon J, Ransohoff RM, Fisher E. Defining interferon beta response status in multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2004; 56(4): 548-55.
10. Sormani MP, Bonzano L, Roccatagliata L, Cutter GR, Mancardi GL, Bruzzi P. Magnetic resonance imaging as a potential surrogate for relapses in multiple sclerosis: a meta-analytic approach. *Ann Neurol* 2009; 65(3): 268-75.
11. Rio J, Rovira A, Tintore M, Hueriga E, Nos C, Tellez N, et al. Relationship between MRI lesion activity and response to IFN-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Mult Scler* 2008; 14(4): 479-84.
12. Tomassini V, Paolillo A, Russo P, Giugni E, Prosperini L, Gasperini C, et al. Predictors of long-term clinical response to interferon beta therapy in relapsing multiple sclerosis. *J Neurol* 2006; 253(3): 287-93.
13. Pozzilli C, Prosperini L, Sbardella E, De GL, Onesti E, Tomassini V. Post-marketing survey on clinical response to interferon beta in relapsing multiple sclerosis: the Roman experience. *Neurol Sci* 2005; 26(Suppl 4): S174-S178.
14. Saadatnia M, Etemadifar M, Maghzi AM. Multiple sclerosis in Isfahan, Iran. *International Review of Neurobiology* 2007; 79: 357-75.
15. Rio J, Nos C, Tintore M, Tellez N, Galan I, Pelayo R, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol* 2006; 59(2): 344-52.
16. Gauthier SA, Glanz BI, Mandel M, Tsagkaropoulos A, Neema M, Stankiewicz J, et al. Incidence and factors associated with treatment failure in the CLIMB multiple sclerosis cohort study. *J Neurol Sci* 2009; 284(1-2): 116-9.
17. Prosperini L, Gallo V, Petsas N, Borriello G, Pozzilli C. One-year MRI scan predicts clinical response to interferon beta in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 2009; 16(11): 1202-9.

Number and Volume of Demyelinative Plaques Can Predict the Response to Treatment in Patients with Multiple Sclerosis

Ali Hekmatnia MD¹, Masoud Etemadifar MD², Amirhussein Ghazavi MD³, Farzaneh Hekmatnia⁴, Amir Reza Radmard MD⁵, Sayed Mohammad Amir Shah-Karami⁶

Abstract

Background: Interferon β (IFN- β) has been proved as an effective treatment for relapsing-remitting type of multiple sclerosis (MS), however not all patients respond to this treatment. The aims of the present study were to assess the changes in number and volume of demyelinating plaques on magnetic resonance imaging (MRI) as surrogate markers for response to IFN- β treatment in patients with relapsing-remitting MS after one year of follow-up.

Methods: 41 patients with relapsing-remitting MS were recruited and IFN β -1-a treatment was started for them. Brain MRI were obtained at baseline and after one year of treatment. The number of plaques (NP) and volume of plaques (VP) were determined. The criterion for response to treatment on MRI was defined as 50% decrease in mean NP or VP.

Findings: There was a significant decrease in the NP and VP after treatment ($P < 0.001$). The cut-off point defined for analyzing the data was 50% decrease in mean NP or VP. The specificity of NP and VP as two criteria was the same and equals to 100%. The sensitivity of the NP was 65.5% and that for VP was 90.6%. Furthermore, if the cut-off point for the NP is set at 10%, the sensitivity of NP as a criterion will be the same as that of VP (90.6%).

Conclusion: These data suggest that both the NP and VP could be two reliable imaging criteria for the assessment of response to treatment on MRI. However, the VP was more accurate than the NP.

Keywords: Multiple sclerosis, Relapsing-remitting, Interferon β , Magnetic resonance imaging, Sensitivity, Specificity, Accuracy.

* This paper is derived from a specialty thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Associate Professor, Department of Radiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Professor, Department of Neurology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Resident, Department of Radiology, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Student of Medicine, London University, London, England.

⁵ Radiologist, Isfahan, Iran.

⁶ Resident, Department of Pediatrics, School of Medicine And Student Research Committee, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Amirhossein Ghazavi MD, Email: amirhosseinghazavi@yahoo.com