

ب-رسی سطح سرمی روی در کودکان بسته شده به علت پنومونی و گاستروآنتریت در زاهدان

دکتر غلامرضا سلیمانی* ، **دکتر سعید ابطحی****

تاریخ دریافت مقاله: ۱۲/۱۰/۸۳

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه بیماری های کودکان

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۵/۸/۸۴

** دانشگاه آزاد اسلامی واحد مشهد، دانشکده پزشکی دکتر شاهین فر، گروه بیماری های کودکان

چکیده

زمینه و هدف: کمبود روی باعث توقف رشد و افزایش بروز عفونت ها به خصوص در کودکان کم سن و سال می شود . هدف این مطالعه تعیین میزان سطح سرمی روی و ارتباط آن با پنومونی و گاستروآنتریت در کودکان ۱ تا ۴ ساله می باشد.

مواد و روش کار: این مطالعه از نوع مورد شاهدی بوده که در فاصله زمانی آبان ۱۳۸۱ لغایت اردیبهشت ۱۳۸۲ در بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر زاهدان بر روی ۲۰۴ کودک (۱-۴ ساله) در سه گروه مساوی ۶۸ نفره (شاهد، پنومونی، گاستروآنتریت) که گروه شاهد از میان کودکان سالم زیر ۵ سال و گروه های مورد از میان کودکان زیر ۵ سال بسته شده به علت پنومونی و یا گاستروآنتریت انتخاب شده بودند، انجام گرفت. کودکان مبتلا به سوء تغذیه شدید، ابتلا همزمان به پنومونی و گاستروآنتریت، ابتلا همزمان به بیماری دیگر و یا اینکه کودکان مصرف کننده ترکیبات روی از مطالعه حذف شدند. سطح سرمی روی به روش جذب اتمی در دانشکده شیمی وابسته به دانشگاه سیستان بلوچستان (Zahidan) انجام گرفت و سپس اطلاعات بدست آمده با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون فیشر و نرم افزار SPSS مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته ها: در این پژوهش از تعداد کل ۲۰۴ کودک مورد مطالعه ۱۲۰ نفر پسر (%59) و ۸۴ نفر دختر (%41) بودند. متوسط سن افراد مورد مطالعه ۲/۷۱±۱/۳۸ سال و متوسط سن گروه شاهد ۲/۸۴±۱/۳۲ سال بود. از نظر سن و جنس اختلاف معنی دار آماری بین گروه های مورد بررسی وجود نداشت . طبق نتایج حاصله میانگین سطح سرمی روی در بیماران مبتلا به پنومونی (mcg/dl) ۷۰/۵۱±۱۰/۹۵ و گاستروآنتریت (mcg/dl) ۷۳/۱۲±۹/۰۹ با شاهد (۹۴/۹۱±۱۱/۹۶mcg/dl) متفاوت بود (P=0/000). هیچ اختلاف معنی داری بین سطح سرمی روی در مبتلایان به پنومونی در مقایسه با مبتلایان گاستروآنتریت وجود نداشت.

نتیجه گیری: یافته های این پژوهش نشان داد که کمبود روی با افزایش ابتلا به پنومونی و گاستروآنتریت در کودکان زیر ۵ سال رابطه دارد و بررسی

مقدمه

کمبود روی در کودکان باعث توقف رشد، افزایش بروز عفونت ها (پنومونی، گاستروآنتریت) و تغییر در اعمال عصبی رفتاری می شود.^(۱) پژوهش های انجام شده در مورد فواید روی ، نشان می دهد که

روی یک عنصر ضروری تغذیه ای با طیف وسیع اعمال بیولوژیکی در انسان می باشد. همچنین این عنصر نقش مهم و حیاتی در رشد فیزیکی دستگاه گوارش و سیستم ایمنی دارد.

جوامع فقیر باعث پیشگیری از اسهال (۲۵٪) و پیشگیری از پنومونی (۴۱٪) می شود.⁽⁷⁾ کودکان دچار نقص ایمنی در مقایسه با کودکان ب ا ایمنی طبیعی دو برابر بیشتر در خطر مبتلا به اسهال طول کشیده می باشند.⁽⁸⁾ با توجه به مطالب مذکور و تحقیقات انجام شده در مورد اثرات مفید تجویز ترکیبات روی در جلوگیری و یا درمان پنومونی و گاستروآنتریت در کودکان و با عنایت به اینکه تاکنون در منطقه سیستان و بلوچستان در مورد ارتباط سطح سرمی روی با این دو بیماری تحقیقی انجام نشده و یادآوری این نکته که در منطقه ای زندگی می کنیم که درآمد سالیانه خانواده ها پائین بوده و از نظر اقتصادی و بهداشتی در سطح پائین می باشند و این مسئله باعث بروز بیشتر بیماری های عفونی و در رأس آن پنومونی و گاستروآنتریت و در موارد بسیاری باعث بسترهای در بیمارستان و تحمیل هزینه های گراف بر خانواده ها می شود . هدف از انجام این پژوهش بررسی ارتباط احتمالی سطح سرمی روی با پنومونی و گاستروآنتریت بود . روش کار این مطالعه مورد شاهدی از آبان ماه ۱۳۸۱ لغایت اردیبهشت ۱۳۸۲ در بیمارستان تخصصی کودکان حضرت علی اصغر (ع) زاهدان انجام گردید. جامعه مورد مطالعه از میان کودکان ۱ تا ۶ سال که به دلیل پنومونی و یا گاستروآنتریت در بیمارستان بسترهای شدند، انتخاب گردیدند . در صورتی که هر یک از افراد حاضر در مطالعه دچار سوء تغذیه بودند و یا قبل از بسترهای شدن از ترکیبات روی استفاده کرده بودند، از مطالعه حذف می شدند. بیماران مذکور به دو گروه

ترکیبات روی باعث کاهش خطر ایجاد پنومونی (%) ۴۱ و گاستروآنتریت (%) ۲۵ می شود.⁽²⁾ موارد مغذي ریز می توانند تأثیرات زیادی روی سیستم ایمنی داشته باشند⁽³⁾ و اسهال طول کشیده در بسیاری از موارد سوء تغذیه و نقص ایمنی سلولی دیده شده است.⁽⁴⁾ روی باعث تقویت سیستم ایمنی و افزایش ایمنی بدن شده ، بدین ترتیب باعث کاهش عفونت می شود. همچنین مشخص شده که ب افزودن روی به رژیم غذایی یا مصرف رژیم های غذایی حاوی مقادیر زیاد روی می توان از کمبود آن جلو گیری کرد.⁽²⁾ در پژوهشی که در آمریکا انجام شده ، تجویز ترکیبات روی به طور بارزی با کاهش وقوع گاستروآنتریت و پنومونی همراه بود.⁽²⁾ در بررسی دیگری در بنگلادش در مورد سطح سرمی روی در کودکان مبتلا به پنومونی و گاستروآنتریت مشخص شد که سطح سرمی روی در افراد مبتلا به پنومونی و گاستروآنتریت پائین تر از افراد هم سن و سال آنها می باشد.⁽⁵⁾ در پژوهشی دیگر در کشورهای در حال توسعه در مورد اثرات درمانی و پیشگیری تجویز روی در ارتباط با ابتلاء به بیماری های عفونی مشخص گردید که کمبود روی باعث نقص سیستم ایمنی، افزایش احتمال ابتلاء به بیماری های جدی عفونی مانند اسهال، پنومونی و مالاریا می شود، همچنین در این تحقیق مشاهده گردید که تجویز روی در اسهال حاد باعث کاهش شدت و کوتاه شدن دوره بیماری می گردد.⁽⁶⁾

مطالعه ای در هندوستان در مورد اثرات روی بر ابتلاء به پنومونی نشان داد که تجویز روزانه ترکیبات روی در کودکان کم سن در

است. لازم به ذکر است که قبل از خون‌گیری، در این رابطه با والدین صحبت های لازم انجام شده و در صورت رضایت والدین خون گیری صورت گرفت. تشخیص پنومونی بر اساس علائم بالینی (سرفه، دفع خلط، تب) و علائم رادیولوژیکی (انفلاتاسیون در ریه‌ها) و علائم آزمایشگاهی (لکوسیتوز، افزایش ESR و CRP) صورت گرفت. تشخیص گاستروآنتریت بر اساس افزایش دفعات اجابت مزاج بیشتر از ۵ نوبت در روز و یا اینکه حجم دفعی مدفوع بیشتر از ۱۰ گرم به ازاء هر کلیوگرم وزن بدن در روز صورت گرفت.

از محلول رقیق کننده گلیسروول به صورت ۰/۰۵ استفاده شد. محلول‌های کالیبر کننده دستگاه، محلول ۱ گرم در لیتر سولفات روی به عنوان محلول غلیظ و محلول ۱۰۰، ۳۰۰، ۲۰۰، ۴۰۰، ۵۰۰ میلی گرم در لیتر و در نه-ایت ۲ گرم در لیتر از سولفات‌رات روی ب-۵ ترتیب ب-۵ عنوان کالیبر کننده های دستگاه مورد استفاده قرار گرفتند. در ابتدای ۰/۵ سی سی از نمونه‌ها با ۲ سی سی آب مقطر رقیق شد. نمونه‌های کالیبراتور رقیق به ترتیب افزایش غلظت به دستگاه داده شد و سپس نمونه‌های سرم وارد دستگاه گردید. جواب بدست آمده در طول موج ۲۴۱ نانومتر قرائت شد. اطلاعات آماری جمع آوری شده توسط نرم افزار SPSS و آزمون دقیق فیشر و آنالیز واریانس یک طرفه تحت آنالیز قرار گرفتند. در گروه بندی سنی افراد تحت بررسی در گزارش جداول و متن، سن کامل فرد در آخرین سال‌گرد تولد وی مدنظر بوده است، به عنوان مثال کلیه افراد با سن ۱۲ ماه تا یک سال و یازده ماه و ۲۹ روز در گروه سنی یک

الف) کودکان مبتلا به پنومونی (ب) کودکان مبتلا به گاستروآنتریت تقسیم شدند. گروه شاهد به کودکان ۱ تا ۴ ساله اطلاق شد که از نظر منحنی رشد در جاده سلامتی بوده و در حال حاضر مبتلا به بیماری نبودند و سلامتی این گروه با معاینه بالینی توسط دستیار اطفال و نیز استفاده از منحنی رشد، تعیین گردید. این گروه از میان کودکان سالمی که به دلیلی غیر از بیماری، جهت انجام آزمایش خون به آزمایشگاه بیمارستان علی اصغر (ع) مراجعه کردند بودند و همچنین از کودکان سالم مهد کودک ها انتخاب شدند.

جهت انتخاب نمونه برای گروه مورد از بیماران بستری شده در بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) زاهدان استفاده شد بدین ترتیب که پس از بستری شدن بیمار در بیمارستان و اطمینان از اینکه کودک معیارهای لازم برای ورود به مطالعه مذکور را دارد، ۵ میلی‌لیتر خون هم‌مان با خون گیری جهت سایر آزمایش‌های معمول بخش، گرفته شده و در لوله‌های شست ۵ شده با اسید و یا لوله‌های یکبار مصرف پلاستیکی جمع آوری و پس از جدا کردن سرم دهانه لوله ها با پارافیلم (Parafilm) مسدود و آن را در دمای ۲۰-۲۱ درجه سانتی‌گراد در فریزر موجود در آزمایشگاه ژنتیک بیمارستان علی اصغر تا جمع آوری تمامی نمونه‌های لازم نگهداری شدند. پس از اتمام خون گیری، نمونه‌ها به آزمایشگاه ارسال و به روش اسپکترومتری جذب اتمی مورد Flame atomic absorption spectrometry (atomic absorption spectrometry) آنالیز قرار گرفت. به علت محتوای بالای روی در داخل گلبول‌های قرمز، جلوگیری از لیز شدن گلبول‌ها به هنگام نمونه گیری و نیز هنگام جداسازی سرم، کاملاً ضروری

30/4) 62((26/5) 18	35/3) 24(29/4) 20(1 ساله ها
27/9) 57((26/5) 18	27/9) 19(29/4) 20(2 ساله ها
15/2) 31((17/6) 12	14/7) 10(13/2) 9(3 ساله ها
26/5) 54((29/4) 20	22/1) 15(27/9) 19(4 ساله ها
(100) 204	(100) 68	(100) 68	(100) 68	جمع

* در گروه بندی سنی بیماران سن فرد در آخرین سالگرد تولد وی ممکن نظر بوده است.

جدول شماره ۲ میانگین سنی گروههای تحت مطالعه را نشان می‌دهد. از نظر سن و جنس هیچ اختلاف آماری معنی داری بین گروههای تحت بررسی مشاهده نشد (P<0/05) در کلیه موارد بزرگتر از ۰/۰۵) یافته ها نشان داد که میانگین سطح سرمی روی در بیماران مبتلا به پنومونی mcg/dl ۷۰/۵۱±۱۰/۹۵ گاستروآنتریت ۷۳/۱۲±۹/۹mcg/dl و شاهد ۹۴/۹۱±۱۱/۹۶ mcg/dl بود و این اختلاف از نظر آماری معنی دار بود (P<0/001) (جدول ۳). جدول ۲. ساخته های آماری سن بر حسب گروه مورد مطالعه

جدول ۳. میانگین و انحراف معیار «روی» بر حسب سن و گروه مورد مطالعه نتایج آنالیز واریانس یکطرفه نشان داد متوسط سطح سرمی روی در سه گروه مورد مطالعه از نظر آماری با یکدیگر اختلاف معنی داری دارند (P<0/001). در مقایسه های دو تایی همراه با تصحیح مقدار آلفا با استفاده از روش Tukey، نشان داده شد که منشاء این اختلاف بین گروه شاهد با گروه های مبتلا به پنومونی و گاستروآنتریت بوده است . سطح سرمی روی در گروه پنومونی ۲۴/۴۰ واحد (P=0/000) و در گروه گاستروآنتریت ۲۱/۷۹ واحد (P=0/000) کمتر از گروه شاهد بود. اما اختلاف بین دو گروه پنومونی و گاستروآنتریت از این

ساله قرار گرفته اند . در تفسیر نتایج تحلیل های آماری مقدار خطای نوع اول (آلفا) معادل ۰/۰۵ در نظر گرفته شده و برای تصحیح مقدار آلفا در آنالیز واریانس از روش Tukey استفاده گردید.

یافته ها در این پژوهش تعداد کل

گروه	تعداد	میانگین سن (سال) ± انحراف معیار
شاهد	68	2/71±1/38
پنومونی	68	2/55±1/32
گاستروآنتریت	68	2/84±1/33
جمع	204	2/71±1/34

بیمارانی که مورد مطالعه قرار گرفتند ۲۰۴ مورد بودکه از این

گروه	پنومونی	شاهد	گاستروآنتریت
گروه	پنومونی	شاهد	گاستروآنتریت
۱ ساله ها	۱۱±۹۴/۴۹ 11/72/02	±10/02 9/72/02	۰۹±۷۲/۸۱ 9/
۲ ساله ها	۸۳±۱۴/۷۴ 95/67/18	±12/00 67/18	۹/6۵±۷۲
۳ ساله ها	/6۸±۷/۹۳ 89/72/43	±14/37 72/43	8۰±۶۹/۱۹ 9/
۴ ساله ها	89±۱۱/۲۵ 96/71/	07±۸/۳۱ 71/	34±۷۶/۷۸ 7/

میان ۱۲۰ مورد ذکر (59%) و ۸۴ مورد (41%) مؤنث بودند. همانطور که پیشتر ذکر شد، افراد تحت مطالعه در سه گروه قرار گرفتند. گروه اول شامل کودکان مبتلا به پنومونی (68 مورد)، گروه دوم کودکان مبتلا به گاستروآنتریت (68 مورد) و گروه سوم کودکان سالم (68 مورد). همچنین از نظر سنی نیز کودکان ذکور در ۴ گروه تقسیم بندی شدند (جدول ۱).

جدول ۱. توزیع فراوانی سن کودکان بر حسب گروه مورد مطالعه

سن (سال)	گروه	شاهد	پنومونی	گاستروآنتریت	جمع
*					

به عفونت حاد تنفسی تج تانی کا هش
می یابد.⁽⁵⁾

با توجه به نتایج مطالعه انتظار می رود افزودن روی به رژیم غذائی کودکان کشورهای در حال توسعه مانند بنگلا دش باعث کا هش بروز بیماری های حاد تنفسی تحتانی شود. این در حالی است که یک مطالعه افزودن روزانه ترکیبات روی به رژیم غذایی کودکان کشورهای در حال توسعه تا وقتی که مطالعات بیشتری در این زمینه صورت نگیرد را توصیه نمی کند.⁽¹⁰⁾

با توجه به پژوهش حاضر و نتایج آن چنین به نظر می رسد ترکیبات معدنی روی می تواند باعث کا هش بروز 2 علت مهم مرگ و میر (پنومونی و گاستروآنتریت) در کودکان کشورهای در حال پیشرفت و فقیر شود. همچنین در سایر مطالعات محققان دانشگاه John Hopkins و Danشگاه Baltimore و Mary land و WHO گزارش کرده اند که ترکیبات روی باعث کا هش بروز پنومونی تا 41 درصد و کا هش اسهال تا 25 درصد می شود.^{(3) و (10 و 9)}

کمبود روی در کودکان کشورهای در حال توسعه شایع بوده و فواید زیاد تجویز روی در جلوگیری از اسهال و پنومونی در کشورهای در حال توسعه پیشنهاد می کند که تجویز ترکیبات روی باعث افزایش بقاء کودکان این مناطق می شود. با توجه به تائید این ارتباط، می توان به مراکز بهداشتی درمانی، متخصصین کودکان و سایر مراکز مراقبت های بهداشتی کودکان که تحت نظارت پزشک می باشند، توصیه کرد که در صورت صلاحیت بالینی، با تجویز ترکیبات روی به کودکان مراجعه کننده به علت بیماری های تنفسی و گاستروآنتریت، باعث افزایش سطح ایمنی بدن و بدنبال آن کا هش

نظر معنی دار نبود (P=0/132)
جدول 4. جدول 4.

آمار توصیفی سطح سرمی روی در گروههای تحت بررسی

گروه	تعداد	میان میم / dl μg	ماکزیم / dl μg	میانگین ± انحراف معیار
شاهد	68	/40 70	/50 120	±11/96 94/91
پنومونی	68	/10 49	95/50	±10/95 70/51
گاستروآنتریت	68	/90 43	95/40	09 73/12±9/

بحث

در این پژوهش ارتباط آماری معنی داری بین سطح سرمی روی در کودکان مبتلا به پنومونی و گاستروآنتریت با کودکان سالم مشاهده شد که با برخی مطالعات همخوانی دارد.

مطالعات زیادی که در کشورهای متعدد در مورد اثرات روی انجام شده نشان می دهند که تجویز روی در کودکان کشورهای در حال توسعه باعث کا هش چشمگیری در میزان بروز اسهال و گاستروآنتریت که 2 علت شایع مرگ و میر است می شود.⁽⁹⁾ در مطالعه ای که بر روی کودکان سنین 6 تا 36 ماهه انجام شده مشخص شد که ترکیبات روی می توانند بروز پنومونی در کودکان را کا هش دهد.⁽⁷⁾ این مطالعه نیز گویای این است که در عفونت های حاد تنفسی میزان روی در کودکان کا هش می یابد و به طور مستقیم با پژوهش حاضر همخوانی دارد. در این پژوهش چنین آمده که با افزودن ترکیبات روی در رژیم غذایی کودکان کشورهای در حال توسعه می توان از میزان و شدت عفونت های حاد تنفسی و اسهال کاست.⁽⁷⁾ در مطالعه انجام شده روی کودکان سنین 5 ماه تا 5 سال نشان داده شده که سطح سرمی روی به طور قابل توجهی در مبتلایان

بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر (ع) زاهدان و آزمایشگاه بیوشیمی دانشگاه سیستان و بلوچستان و نیز سایر همکارانی که در انجام این مطالعه ما را یاری نموده اند سپاسگزاری می‌گردد.

موارد منجر به بستره در بیمارستان و تحمیل هزینه های سنگین بر خانواده ها شوند. لازم به ذکر است که ترکیبات روی با قیمت مناسب در داروخانه ها موجود است.

سپاسگزاری

بدینوسیله از خدمات کلیه کارکنان بخش و آزمایشگاه

References

1. The public Health importance of Zinc. International Zinc Nutrition Consultative Group. Available on: www.nutritionfarm.com/health_news/1998/zinc.htm.
2. Mercula J. Zinc may prevent pneumonia, diarrhea in children. Journal of Pediatrics 1999; 131:135- 40.
3. Erikson KL, Medina EA, Hubbard NE. Micronutrients and innate immunity. J Infect Dis 2000; 182:5-10.
4. Taniguchi K, Rikimaru T, Yartey JE, et al. Immunological background in children with persistent diarrhoea in Ghana. Pediatr Int 1999; 41: 162-7.
5. Shakur S, Malek MA, Tarafder SA. Zinc Status in acute lower respiratory infection and in severe Malnutrition. Available on: www.iza.com/zhe.org/conferences/conf-02-abstracts/ab-s3p-mds.htm.
6. Black RE. Therapeutic and preventive effects of zinc on serious childhood infectious diseases in developing countries. Am J Clin Nutr 1998; 68:476-9.
7. Bhandari N, Bahl R, Taneja S, et al. Effect of routine zinc supplementation on pneumonia in children aged 6 months to 3 years: randomized controlled trial in an urban slum. BMJ 2002; 324:1358-62.
8. Bqui AH, Sack RB, Black RE, et al. Cell-mediated immune deficiency and malnutrition are independent risk factors for persistent diarrhea in Bangladesh children. Am J Clin Nutr 1993; 58:543-8.
9. Bhutta ZA, Black RE, Brown KH, et al. Prevention of diarrhea and pneumonia by zinc supplementation in children in developing countries: pooled analysis of randomized controlled trials. Zinc Investigators' Collaborative Group. J Pediatr 1999; 135:689-97.
10. Qazi S. Diet and nutrition, Zinc and pneumonia. J Ped 1999; 135: 689-97. Available on: www.internethealthlibrary.com/dietandnutrition/_zinc_prevents_pneumonia.htm

Evaluation of serum zinc status in hospitalized children aged 1-4 years with pneumonia and gastroenteritis in Zahedan

Soleimani GR., MD*; Abtahi S., MD**

Background: Since Zinc deficiency stunts growth of children and increases the incidence of infection specially in young children, we decided to perform this research on the serum level of zinc and it's relation with two diseases (Pneumonia, Gastroenteritis) in 1-4 year old children in Ali-Asghar Hospital in Zahedan.

Methods and Materials: The study is a case-control study which performed on 204 children (1-4 y) that divided into 3 equal groups of 68 persons (control ,Pneumonia ,G.E) through Aban 1381 till Ordibehesht 1382. The control group was selected from healthy children and the cases were selected from admitted children with pneumonia and or gastroenteritis. We excluded the cases which had severe malnutrition, Co-infected with pneumonia and G.E. or co- infected with other diseases or consumed zinc supplement. The serum zinc level was measured by the Atomic Absorption method in chemistry college of S &B University of Zahedan and collected data were analyzed by means of one way analysis of variance and Fisher and Turkey exam using SPSS software.

Results: Of 204 studied children, 59% (120) were boy and 41% (84) were girl. The mean age of the children in study was (2.71 ± 1.38) Y in control group, (2.55 ± 1.32) Y, in pneumonia group: (2.84 ± 1.32) Y in gastroenteritis group. The results of this study revealed that the mean serum zinc level in children with Pneumonia was 70.5 ± 10.95 microgram/dl, in children with G.E. was 73.12 ± 9.09 micro/dl and in control group was 94.9 ± 11.96 micro/dl. This differences is valuable ($P=0.000$) in statistical study, also there is no valuable differences in serum zinc level between Pneumonia and G.E. groups and no valuable differences found in sex and age between two groups of case and control group.

Conclusions: The findings of this study show that serum zinc level in under 5-years-old children (<5 Y) with pneumonia or G.E is low, and zinc deficiency can increase frequency of pneumonia and gastroenteritis and it is expected that intervention programmed with zinc fortified food or zinc supplementations to children under 5Y in areas with zinc deficiency, can decrease rate of pneumonia and G.E.

KEY WORDS: Pneumonia, Gastroenteritis (G.E), Zinc, Children

*Pediatric Disease Dept, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences and health services, Zahedan, Iran.

**Pediatric Disease Dept, Doctor Shahin Far Faculty of Medicine, Mashhad Azad Islamic University, Mashhad, Iran.