

بررسی شیوع یافته‌های تصویربرداری رزونانس مغناطیسی(MRI) در بیماران مبتلا به کمر درد دیسکوورتبرال دژنراتیو

چکیده

(LBP) Low back pain شایعترین بیماری عضلانی اسکلتی است که در جامعه از شیوع بالایی برخوردار بوده و عامل عمدہ‌ای برای ناتوانی می‌باشد. عمدہ‌ترین علت LBP بیماری دژنراتیو دیسکوورتبرال است و MRI نیز بهترین و بی‌خطرترين روش بررسی دژنرسانس دیسکوورتبرال می‌باشد. این طرح به منظور بررسی یافته‌های MRI در بیماران مبتلا به کمر درد دژنراتیو انجام شده است. بررسی بصورت مقطعی و توصیفی روی ۱۱۰ بیمار (۶۰ مرد و ۵۰ زن) با میانگین سنی ۴۵ سال و مبتلا به کمر درد دژنراتیو که سابقه تروما، ضایعه نئوپلاستیک، التهابی یا جراحی نداشتند صورت گرفت. یافته‌های دژنراتیو دیسکی شامل تغییر سیگال کمپلکس دیسک، شکل و اندازه دیسک، cleft اینترانوکلر، ارتفاع دیسک، Bulging دیسک، هرنی دیسک، اثر فشاری روی ساک نخاعی و وجود استئوفیت می‌باشد بررسی برحسب وجود و شدت ضایعه به گردید صفر تا ۳ طبقه‌بندی شد. نتایج نشان داد که در ۷/۹۲٪ بیماران تغییرات دژنراتیو وجود داشته و شایعترین سن ابتلا دهه ۴ تا ۶ بوده است تغییرات در مردان یک دهه زودتر از زنان رخ داده بود. شایعترین زمان مراجعته بیماران حدود ۱ تا ۶ ماه بعد از شروع بیماری و شایعترین سطح گرفتاری، دیسک L4-L5 بود که در مردان ۸۲٪ و در زنان ۷۵٪ درگیر بود. بعد از آن به ترتیب دیسک پنجم و دیسکهای سوم، دوم و اول گرفتار بودند. شایعترین تظاهرات دژنرسانس، تغییر دژنراتیو cleft اینترانوکلر (۵۸٪)، تغییر سیگال کمپلکس دیسک (۴۱٪)، کاهش ارتفاع دیسک (۲۵٪) و تغییر شکل و اندازه کمپلکس دیسک (۲۲٪) بود. شیوع یافته‌های دژنراتیو بجز هرنی دیسک، از دیسک اول تا چهارم کمری افزایش و بعد از آن کاهش نسبی داشت. همچنین مشاهده گردید که Bulging بیشتر از هرنی اثر فشاری روی کانال نخاع در سطح دیسک اول تا سوم کمری ایجاد می‌کند. از نظر شدت یافته‌های دژنراتیو، نکته جالب، شیوع بیشتر گردید متوسط تغییر سیگال و تغییر در cleft اینترانوکلر و گردید خفیف کاهش ارتفاع بوده است. تفاوت جنسی در شیوع یافته‌های دژنراتیو وجود نداشت. افزایش شیوع تغییر سیگال با افزایش سن در تمامی دیسکها مشاهده گردید ($P < 0.05$) و همچنین افزایش شیوع تغییر شکل هسته دیسک، تغییر شکل cleft و کاهش ارتفاع در دیسکهای اول تا سوم دیده شد ($P < 0.05$). اما شیوع Bulging، هرنی و کمپرسن ساک نخاعی با افزایش سن رابطه معنی‌داری نداشت. افزایش شیوع استئوفیت در مهره‌های اول تا دوم کمری با افزایش سن دیده شد ($P < 0.05$). شیوع یافته‌های دژنرسانس دیسکی نشان می‌دهند که شاید بتوان دیسکهای اول تا سوم کمری را در یک گروه و دیسک چهارم و پنجم را در گروه دیگری از نظر تغییرات دژنراتیو قرار داد.

دکتر همایون هادی‌زاده خرازی I

*دکتر داریوش ساعدی II

کلیدواژه‌ها: ۱- تصویربرداری رزونانس مغناطیسی(MRI) ۲- کمردرد

۳- دژنرسانس ۴- دیسکوورتبرال

این مقاله خلاصه‌ایست از پایان نامه دکتر داریوش ساعدی برای دریافت مدرک دکترای تخصصی رادیولوژی به راهنمایی آقای دکتر همایون هادی‌زاده خرازی، سال ۱۳۷۹-۸۰.

آ) استادیار گروه رادیولوژی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران.

II) استادیار گروه رادیولوژی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران. (مؤلف مسئول)

ثبات حرکات، حداقل بطور موقت از دست می‌رود(۲). اگر چه تغییرات پاتولوژیک دیسک، محور اولیه تغییرات پاتولوژیک علائم کمری است هنوز بیومکانیک و تفاوت‌های مورفولوژیک و مکانیسمهای ایجاد درد دقیقاً مشخص نمی‌باشد(۲). هرچند که برخی از یافته‌های MRI نیز غیرحساس هستند(۳).

مطالعات زیادی نشان داده‌اند که وجود پارگی آنولوس خارجی یکی از علل پیش‌بینی کننده درد می‌باشد(۴). دیسکوگرافی، میلوگرافی، رادیوگرافی استاندارد و سی‌تی اسکن را نمی‌توان برای جمعیت عادی به علت وجود خطر بکار برد. اولتراسونوگرافی هم ارزش محدودی در بررسی دیسک دارد. تنها وسیله‌ی بی‌خطر که اجازه بررسی دیسک را می‌دهد MRI است که در گذشته به علت هزینه بالا بررسی اپیدمیولوژیک توسط آن میسر نبوده است.

بنظر می‌سد که MRI توانایی تشخیص تغییرات دژنراتیو را در مراحل اولیه دارد و در کل حساس‌ترین، بهترین و بی‌خطرترین روش برای بررسی تغییرات دژنراتیو دیسکوورتبرال است(۵). علاوه بر محدودیتهای موجود در روش تشخیص دژنرسانس دیسک و اختلافهای ساختمانی Lifetime در جمعیت، مشکلات عمدۀ‌ای نیز در بررسی عوامل خطر وجود دارد(۶)، بخصوص به دست آوردن اطلاعات قابل اعتماد در مورد فشار تحمل شده در طول عمر مشکل است که این مسائل موجب تعیین نادرست فاکتورهای همراه بیماری می‌گردد. مطالب فوق محدودیتهای بررسی دژنرسانس دیسکوورتبرال را در جمعیت نرمال نشان می‌دهد(۷). در دو قلوهای همسان تغییرات هماهنگ سیگنال، کاهش ارتفاع، bulging و تغییرات صفحات انتهایی ثابت شده است. تغییرات دژنراتیو و سایر اختلالات ساختمانی، احتمالاً تحت تأثیر مجموعه فاکتورهای ژنتیک و محیطی قرار دارند(۲). هدف از این پژوهش، بررسی شیوع یافته‌های حاصل از دژنرسانس دیسکوورتبرال در بیماران مبتلا به کمر درد بوده است که به تفکیک جنس، سن، طول مدت بیماری و سطوح درگیر انجام شده است. نتایج این بررسی، نواحی حدکثر و حداقل درگیری و شیوع یافته‌های مختلف دژنرسانس در MRI را به تفکیک سن، جنس و طول

مقدمه

از زمان جنگ جهانی دوم به بعد بیماری Low back pain (LBP)، شایعترین بیماری عضلانی - اسکلتی بوده است و از آنجائیکه تأثیر ویژه‌ای روی عملکرد کارگران هر جامعه دارد و عامل عمدۀ‌ای برای ناتوانی آنها می‌باشد مورد توجه قرار گرفته است. در جوامع صنعتی ۴۰ تا ۷۰٪ بالغین حداقل ۱ بار به LBP گرفتار شده‌اند که میزان عود آن، ۶۰ تا ۸۵٪ در عرض ۲ سال بوده است(۱). آن، ۱۴/۳٪ از بیماران مراجعه کننده به پزشکان عمومی، علائم LBP دارند و حدود ۱۵٪ ویزیتهای ارتودپدی، ویزیت ارجاعی پزشکان عمومی به دلیل LBP می‌باشد(۲). بطور کلی درد کمر و پشت شایعترین علت ناتوانی عضلانی اسکلتی می‌باشد ۵۱٪ موارد ناتوانی عضلانی - اسکلتی در رابطه با ستون فقرات است که ۸۱٪ آن مربوط به LBP می‌باشد. کمتر درد شایعترین علت مراجعه به پزشک بعد از سرماخوردگی و دومین علت غیبت از کار است. تقریباً نیمی از کسانی که LBP دارند مشکل آنها طولانی می‌شود. LBP به عنوان یک علت ناتوانی، شیوع آن افزایش یافته است بطوریکه در انگلستان هر ساله ۴٪ کارگران بخاطر LBP کارشان را عوض می‌کنند. خسارت ناشی از LBP در امریکا از حداقل ۲۵ تا حدکثر ۸۵ میلیون دلار برآورد شده است. مطالب فوق اهمیت LBP در جامعه و لزوم بررسی آن را نشان می‌دهد(۲). تعریف اختلالات ستون فقرات همواره با سختی صورت گرفته است. دژنرسانس، فرایند پیشرونده و غیرقابل برگشتنی است که در تمامی یافته‌های همبند صورت می‌گیرد که از جمله آن، دیسکهای بین مهره‌ای می‌باشند. افتراق تغییرات دژنراتیو خوش‌خیم از بیماری بستگی به فهم ساختمان اختصاصی و تغییرات بیومکانیک، که علائم یا اختلال فعالیت را ایجاد می‌کنند دارد. به عنوان یک تعریف، بیماری دیسک از دست رفتن آب نوکلئوس پولپوزوس و پارگی آنولوس می‌باشد. این تغییرات بطور شایع همراه با دژنرسانس دیسک می‌باشند که شامل کاهش ارتفاع دیسک و هرنی دیسکال است. همراه با تغییرات دیسک، تغییرات دژنراتیو در سایر ساختمانهای ستون فقرات رخ داده و

خصوصیات بیماری و مختصه از شرح حال و سابقه آن و سابقه جراحی در پرسشنامه‌ای که به این منظور تهیه شده بود، ثبت گردید و سپس بیمار تحت تصویربرداری MRI قرار گرفت. سپس تصاویر به دست آمده توسط متخصص تفسیر MRI، تفسیر شد. متغیرهایی که در تفسیر تصاویر MRI مورد بررسی قرار گرفتند شامل: سیگنال کمپلکس نوکلئوس دیسک، شکل و اندازه کمپلکس نوکلئوس دیسک، اینترانوکلئولار cleft، ارتفاع دیسک، Bulging دیسک، هرنی دیسک، اثر فشاری روی ساق نخاع و وجود استئوفیت بودند. هر یک از متغیرهای فوق از نظر طبیعی بودن یا غیرطبیعی بودن بررسی شدند و مواردی که غیرطبیعی بودند، براساس شدت یافته غیرطبیعی به شرح ذیل دسته‌بندی شدند. (گرید صفر نرمال و گرید III حداقل پاتولوژی را نشان می‌دهد).

- ۱- شدت سیگنال کمپلکس دیسک در برش سازیتال T_2 Grading: ۰- سیگنال هسته‌ای نسبت به CSF هیپوسیگنال و نسبت به نخاع و اعصاب، هیپرسیگنال می‌باشد. I- تقریباً مشابه سیگنال نخاع و اعصاب، II- تقریباً مشابه سیگنال جسم مهره، III- سیگنال آن از دست رفته و مهره سیاه دیده می‌شود.
- ۲- شکل و اندازه کمپلکس دیسک در مقاطع سازیتال و اگزیال Grading: ۰- نوکلئوس پولپوزوس بزرگ و منظم I- نوکلئوس پولپوزوس کوچک یا نامنظم II- تقریباً نوکلئوس در مقطع سازیتال دیده نمی‌شود. III- نوکلئوس در مقطع اگزیال نیز دیده نمی‌شود.
- ۳- Cleft اینترانوکلئولار (خط سیاهی که در وسط دیسک در تصاویر T_2 دیده می‌شود) Grading: ۰- دیده نمی‌شود یا خیلی نازک است. I- خط ضخیم بطور مشخص دیده می‌شود. II- خط مذکور تکه‌تکه است. III- خط مذکور شکل یا سیگنال نامنظمی پیدا می‌کند.
- ۴- کاهش ارتفاع دیسک Grading: ۰- دیسک اندازه نرمال دارد و معمولاً بزرگ‌تر از دیسک بالایی است (جز دیسک پنجم کمری که مستقیماً اندازه‌گیری و Grading شد)(۸). I- ارتفاع دیسک معادل

مدت بیماری نشان می‌دهد. همچنین تعیین شیوع تغییرات اختصاصی دژنراتیو در MRI، در تمام بالغین و بررسی ارتباط یافته‌های مختلف و سطح نخاع درگیر بینشی در مورد اتیوپاتوژن زیبماری به دست می‌دهد. اگر برخی از یافته‌ها در MRI آشکار گردد که با هم ارتباط داشته باشند، می‌توان نتیجه گرفت که این یافته‌ها در یک روند بوجود آمده‌اند. همچنین می‌توان تصور کرد که یک فاکتور اتیولوژیک سیستمیک در تمامی سطوح اثر می‌کند در حالی که یک فاکتور مکانیکال خارجی، سطوح مختلف نخاع را به صورت متفاوت تحت تاثیر قرار می‌دهد(۲).

روش بررسی

این بررسی بصورت Cross-Sectional و توصیفی روی ۱۱۰ بیمار مبتلا به کمر درد که به بخش MRI سه‌هودی مراجعه کرده بودند انجام شد. تمام بیماران مراجعه کننده کمر درد دژنراتیو داشتند و مواردی که به دلیل ترومای، ضایعات نؤپلاستیک یا التهابی دچار کمر درد شده بودند یا سابقه عمل جراحی قبلی روی ستون فقرات داشتند، از مطالعه حذف شدند. روش نمونه‌گیری به روش consequative convenience استفاده از فرمول $n = \frac{Z^2 [p(p-1)]}{d^2}$ و ضریب اعتماد ۹۵٪ ($Z=1.96$)، و خطای قابل قبول ۰.۷۵ و با توجه به اینکه شیوع تغییرات دژنراتیو در بیماران دچار کمر درد تقریباً ۸٪ در مطالعات مشابه برآورد گردیده بود به دست آمد که معادل $n=110$ شد. برای تصویربرداری از دستگاه MRI Bruker ساخت آلمان، ۰/۲۸ تسلای استفاده شد. تصاویر سازیتال فقرات کمری بطريقه Spin echo و با سکوئنس $(228 \times 16) T1$ و $(2466 \times 28) T2$ و ضخامت مقاطع ۶ میلیمتر و gap ۰/۹ میلیمتر و ماتریکس 200×250 و 360 FOV به دست آمد مقاطع آگزیال با Inclination مناسب و بصورت Spin echo و با سکوئنس $(340 \times 20) T1$ و ضخامت ۶ میلیمتر و ماتریکس 256×256 و 360 FOV به دست آمد. برای گردآوری اطلاعات، ابتدا مشخصات بیمار از نظر سن، جنس، طول مدت بیماری و

نتایج

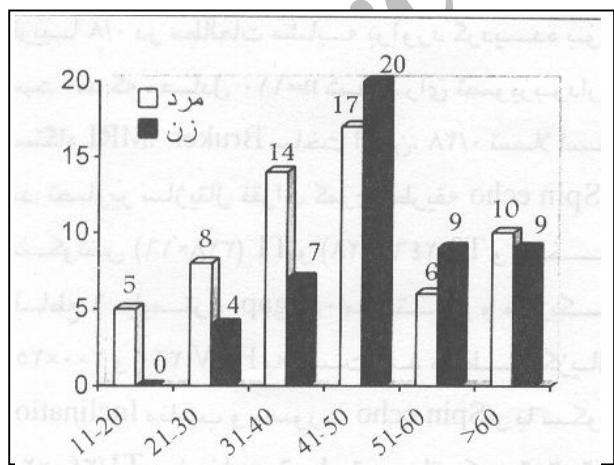
از مجموع ۱۱۰ بیمار که مورد بررسی قرار گرفتند ۵۰٪ (۴۵ نفر) زن و ۵۰٪ (۶۰ نفر) مرد بودند. میانگین سنی بیماران ۳۱.۴ ± ۱۴ سال و محدوده سنی آنها ۱۸ تا ۸۳ سال بود. میانگین سنی زنان بیمار ۳۸.۸ ± ۱۲.۸ سال با محدوده سنی ۲۱ تا ۸۳ سال بود و میانگین سنی مردان بیمار ۳۷.۵ ± ۱۵.۳ سال با محدوده سنی ۱۸ تا ۷۸ سال بود. میانگین طول مدت بیماری در زمان تصویربرداری ۳۱.۱ ± ۱۶.۴ ماه و حداقل ۲۰۰ ماه و حداقل ۱۰ روز بود. فراوانی یافته‌های دژنراتیودیسکوورتبرال در کل بیماران ۹۲٪ بوده است که در ۹۲٪ زنان بیمار ۴۶ و در ۹۳٪ مردان ۵۶ بوده است (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱- شیوع دژنرسانس دیسکوورتبرال در بیماران مبتلا

به کمر درد به تفکیک جنس

غیرطبیعی	طبیعی	
%۹۲/۳	%۶/۷	مرد
%۹۲	%۸	زن
%۹۲/۷	%۷/۳	کل

توزیع فراوانی دژنرسانس دیسکوورتبرال بر حسب گروههای سنی و به تفکیک جنس در نمودار شماره ۱ آورده شده است. همچین توزیع فراوانی یافته‌های دژنرسانس دیسکوورتبرال بر حسب طول مدت بیماری به تفکیک جنس در نمودار شماره ۲ آورده شده است.



نمودار شماره ۱- توزیع فراوانی یافته‌های دژنرسانس دیسکوورتبرال بر حسب گروههای سنی و به تفکیک جنس

دیسک بالایی می‌شود. II- دیسک کوتاهتر از دیسک نرمال بالایی است. III- صفحات انتهایی تقریباً مجاور هم قرار می‌گیرند.

۵- Grading دیسک bulging: ۰- وجود نداشته و یا غیر قابل بررسی است، I- خفیف (تقریباً $۱/۵ \pm ۱$ mm)، II- متوسط (تقریباً $۳/۵ \pm ۱$ mm)، III- شدید (تقریباً $۴/۵$ mm).

۶- هرنی دیسک: ۰- وجود ندارد یا قابل بررسی نمی‌باشد. I- خفیف (تقریباً $۱/۵ \pm ۱$ mm)، II- متوسط (تقریباً $۳/۵ \pm ۱$ mm)، III- شدید (تقریباً $۴/۵$ mm).

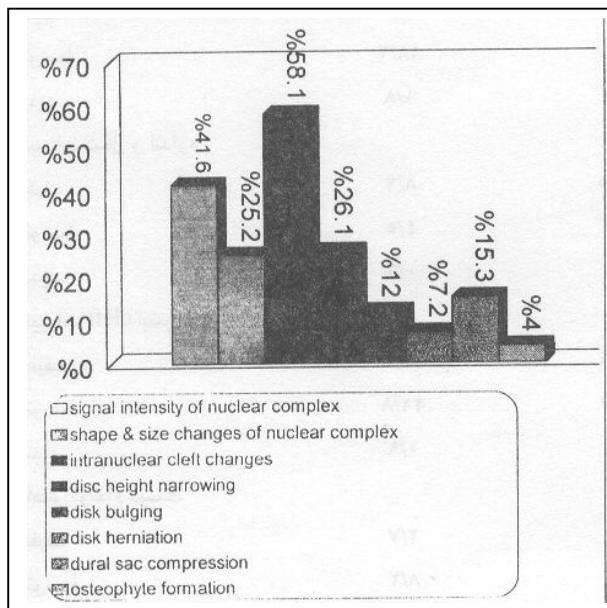
۷- فشردگی ساک نخاعی: ۰- کانال بدون اثر فشاری، I- فشردگی خفیف، II- فشردگی متوسط، III- فشردگی شدید.

۸- وجود استئوفیت: ۰- وجود نداشته یا قابل بررسی نمی‌باشد، I- خفیف (تقریباً $۱/۵ \pm ۱$ mm)، II- متوسط (تقریباً $۳/۵ \pm ۱$ mm)، III- شدید (تقریباً $۴/۵$ mm).

اطلاعاتی که به این طریق به دست آمد، وارد سیستم رایانه‌ای بانک اطلاعاتی 10 SPPS گردید و سپس با استفاده از آمار توصیفی، میزان فراوانی‌های مورد نظر به دست آمد. مقایسه بین شیوع یافته‌ها در ۲ جنس با آزمون chi-square، مقایسه بین grading یافته‌ها با سن و طول مدت بیماری با آزمون ANOVA و ارتباط بین شیوع یافته‌ها و گروه‌بندی‌های سنی و طول مدت بیماری با آزمون pearson correlation انجام شد. نمودارهای نتایج با کمک نرم‌افزار Harvard Graph ترسیم شدند.

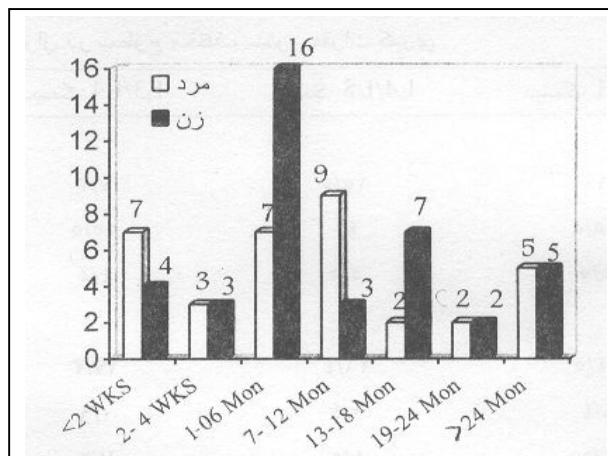
حدودیتهای اخلاقی پژوهش: ۱- با توجه به هزینه نسبتاً بالای MRI و اندیکاسیونهای محدود آن، جمع آوری بیماران مشکل می‌باشد. ۲- با توجه به اینکه همه بیماران مورد بررسی، توسط متخصصین پزشکی و با اندیکاسیون، ارجاع گردیده بودند و با نظر به اینکه MRI روشی کاملاً بی‌خطر می‌باشد از نظر اخلاقی این طرح دچار مشکل نمی‌باشد.

همچنین توزیع فراوانی یافته‌های دژنرسانس دیسکوورتبرال بر حسب نوع یافته مورد مشاهده در نمودار شماره ۴ آورده شده است.



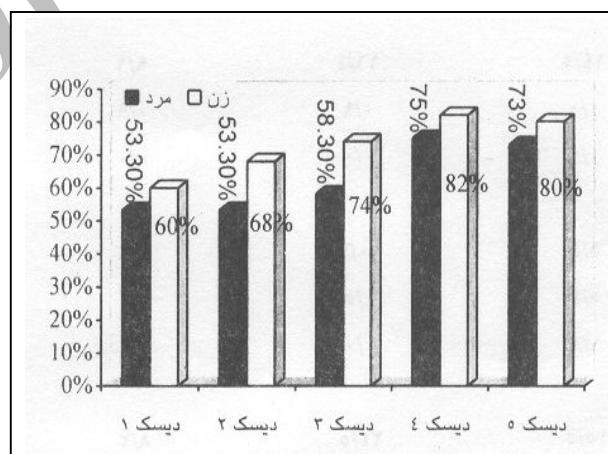
نمودار شماره ۴- فراوانی یافته‌های دژنرسانس دیسکوورتبرال بر حسب نوع یافته مشاهده شده در کل بیماران

جدول شماره ۲ شیوع هر یک از ۸ یافته مورد بررسی را در سطوح مختلف ستون فقرات کمری نشان می‌دهد. جدول شماره ۳ نمایانگر درصد شیوع Grade ناهنجاری دژنراتیو در سطوح مختلف نخاعی می‌باشد. شیوع و شدت، در ۲ جنس زن و مرد به تفکیک و با مقیاس chi-square با یکدیگر مقایسه شدند که اختلاف معنی‌داری بین شیوع و شدت ضایعات مختلف دژنراتیو در سطوح مختلف، در زن و مرد دیده نشد.



نمودار شماره ۲- توزیع فراوانی یافته‌های دژنرسانس دیسکوورتبرال بر حسب طول مدت بیماری به تفکیک جنس

توزیع فراوانی دژنرسانس دیسکوورتبرال بر حسب سطح ضایعه نخاعی و به تفکیک جنس در نمودار شماره ۳ نشان داده شده است.



نمودار شماره ۳- توزیع فراوانی یافته‌های دژنرسانس دیسکوورتبرال بر حسب سطح ضایعه نخاعی و به تفکیک جنس

جدول شماره ۲- درصد شیوع یافته‌های دژنرسانس دیسکوورتبرال در سطوح مختلف دیسک

دیسک پنجم کمری	دیسک چهارم کمری	دیسک سوم کمری	دیسک دوم کمری	دیسک اول کمری	تغییر سیگنال کمپلکس دیسک
۵۰/۹	۶۰/۹	۳۷/۳	۲۲/۶	۲۵/۵	تغییر شکل و اندازه کمپلکس دیسک
۲۵/۰	۳۷/۳	۲۰/۹	۱۹/۱	۱۲/۶	تغییر شکل کلفت داخل دیسک
۶۵/۰	۶۹/۱	۵۸/۲	۵۸/۱	۴۶/۴	کاهش ارتفاع دیسک
۳۳/۶	۵۱/۸	۲۰	۱۱/۸	۱۲/۷	برآمدگی دیسک
۱۴/۵	۱۷/۳	۱۰	۹/۱	۹/۱	هرنی دیسک
۱۲/۷	۱۵/۵	۳/۶	۱/۸	۲/۸	فسردگی کانال
۲۰	۳۱/۶	۸/۲	۸/۲	۹/۱	تشکیل استئوفیت
۰/۹	۲/۷	۲/۶	۴/۵	۸/۲	

جدول شماره ۳- شیوع Grading یافته‌های دژنراتیو دیسکو-رتبرال در سطوح مختلف ستون فقرات کمری

L5/S1	L4/L5	L3/L4	L2/L3	L1/L2	تغییرات شدت سیگنال
۱۰	۱۵/۵	۷/۳	۲/۶	۵/۵	خفیف
۳۵/۵	۴۰	۲۵/۵	۲۶/۴	۱۸/۲	متوسط
۵/۵	۵/۵	۴/۵	۲/۶	۱/۸	شدید
					تغییرات شکل و اندازه
۲۴/۵	۲۶/۴	۱۷/۳	۱۴/۵	۸/۲	خفیف
۶/۴	۶/۴	۰/۹	۲/۷	۴/۵	متوسط
۴/۵	۴/۵	۷/۲	۱/۸	۰/۹	شدید
					تغییرات cleft اینترانوکلئر
۲۰/۰	۲۳/۶	۲۰/۹	۲۳/۶	۲۳/۶	خفیف
۴۰/۹	۴۲/۶	۳۵/۵	۲۵/۵	۲۱/۸	متوسط
۴/۵	۱/۸	۱/۸	۲/۷	۰/۹	شدید
					کاهش ارتفاع دیسک
۱۲/۷	۲۲/۷	۱۰/۰	۳/۶	۲/۷	خفیف
۱۸/۲	۲۶/۴	۸/۲	۵/۵	۸/۲	متوسط
۲/۷	۲/۷	۱/۸	۲/۷	۱/۸	شدید
					برآمدگی دیسک
۱۴/۵	۱۶/۴	۹/۱	۸/۲	۸/۲	خفیف
۰/۰	۰/۹	۰/۹	۰/۹	۰/۹	متوسط
۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	شدید
					هرنی دیسک
۵/۴	۱۰/۹	۲/۶	۱/۸	۱/۸	خفیف
۵/۴	۴/۵	۰/۰	۰/۰	۰/۹	متوسط
۱/۸	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	شدید
					فسرده‌گی کانال نخاعی
۱۵/۰	۲۴/۵	۸/۲	۸/۲	۸/۲	خفیف
۲/۶	۷/۳	۰/۰	۰/۰	۰/۹	متوسط
۰/۹	۰/۰	۰/۰	۰/۰	۰/۰	شدید
					تشکیل استئوفیت
۰/۹	۱/۸	۳/۶	۳/۶	۴/۵	خفیف
۰/۰	۰/۹	۰/۰	۰/۹	۲/۷	متوسط
۰/۰	۲/۷	۰/۰	۴/۵	۰/۹	شدید

شد($P<0.05$). نتایج نشان داد که با افزایش سن شیوع کاهش سیگنال در تمام دیسکها افزایش می‌یابد ($P<0.05$) آزمون Pearson. همچنین با افزایش سن، شیوع تغییر شکل و اندازه کمپلکس هسته‌ای و تغییرات دژنراتیو در

همچنین، مقایسه مشابهی بین شدت ضایعات مختلف دژنراتیو، سن بیماران و طول مدت بیماری به روش ANOVA بعمل آمد، که رابطه معنی‌داری در مورد گردید از دست رفتن سیگنال در دیسکها با افزایش سن دیده

در مطالعه Borenstein et al شروع روند دژنرنسانس دهه سوم ذکر شده است^(۱). طول مدت زمان بیماری تا زمان مراجعه بسیار متغیر بوده است به طوری که افرادی وجود داشته‌اند که این مدت را بیشتر از ۳ سال ذکر کرده‌اند (۱۱٪ بیماران) و در مقایسه، بیمارانی نیز وجود داشته‌اند که تنها بعد از ۲ هفته از شروع بیماری تحت بررسی MRI قرار گرفته‌اند.

این محدوده وسیع از ۲ چهت قابل توجه است، اول اینکه شاید شدت درد در گروههای مختلف، در مراجعه پزشکی آنها تفاوت ایجاد کرده است یا اینکه، سیاست پزشکان متخصص مختلف در انجام MRI متفاوت بوده است. لذا میانگین مراجعه بیماران ۱۶/۴ ماه از زمان بیماری به دست آمده است. اما اگر گروه‌بندی در زمان مراجعه بیماران انجام شود متوجه می‌شویم که بیشترین تعداد بیماران ظرف مدت ۱ تا ۶ ماه از زمان وقوع بیماری، مورد بررسی قرار گرفته‌اند. از این لحاظ مطالعه مشابهی انجام نشده است که بتوان مقایسه‌ای انجام داد. معهداً بنظر می‌رسد انتخاب زمان مناسب برای بررسی توسط MRI، بستگی به فاکتورهای قابل بررسی بیشتری داشته باشد و مطالعات کاملتری در این زمینه لازم است.

شیوع یافته‌های دژنراتیو در کل بیماران ۹۲/۷٪ بوده است که این نسبت در بیماران مرد ۹۳/۳٪ و زن ۹۲٪ می‌باشد (جدول شماره ۱). در بررسی Toyone et al، حداقل ۷۰٪ تغییرات دژنراتیو در بیماران مورد بررسی، نشان داده شده است^(۱۱). همچنین بررسی Jarvic et al نشان دهنده شیوع ۸۲٪ می‌باشد^(۲).

مطالعه حاضر، شیوعی به مراتب بالاتر را نشان می‌دهد که این نتیجه شاید نشان دهنده آن باشد که بیماران مورد بررسی ایرانی، در مراحل دیرتری از روند بیماری مراجعه می‌کنند یا سرعت پیشرفت دژنرنسانس در آنها، سریعتر است که البته اثبات آن نیاز به بررسی تکمیلی دارد. در مطالعه Wiesed et al شیوع یافته‌های دژنراتیو دیسکوورتبرال در افراد زیر ۶۰ سال تنها ۲۰٪ بود^(۲). نمودار شماره ۱ توزیع فراوانی دژنرنسانس دیسکوورتبرال

intranuclear cleft و کاهش ارتفاع دیسک در دیسکهای اول تا سوم بیشتر می‌شود ($P < 0.05$) اما در دیسکهای چهارم تا پنجم چنین نیست.

شیوع Bulging Herniation دیسک و کمپرشن ساک نخاعی با افزایش سن افزایش معنی‌داری نداشت اما شیوع تشکیل استئوفیت در مهره‌های اول و دوم کمری با افزایش سن، بطور معنی‌داری افزایش یافته بود ($P < 0.05$). بررسی دیگری با کمک آزمون Pearson در مورد شیوع یافته‌های دژنراتیو بر حسب مدت بیماری انجام شد که در این مورد، افزایش معنی‌داری در رابطه با افزایش مدت بیماری وجود نداشت.

بحث

در این مطالعه بطور نسبی زنان، درصد بیشتری از مراجعه کنندگان را تشکیل داده بودند و نیز سن بالاتری در زمان مراجعه داشتند. در ۲ مطالعه جداگانه که توسط Luoma et al در سالهای ۲۰۰۱ و ۲۰۰۰ انجام شده بود. سن متوسط بیماران تحت بررسی، از نظر کمر درد ۴۵ تا ۵۰ سال بود^{(۹) و (۱۰)}.

همچنین در مطالعه Toyone et al متوسط سن بیماران مبتلا به کمر درد که مورد بررسی قرار گرفتند ۵۰ سال قید شده بود. در مطالعه Wiesed et al سن متوسط، ۵۰/۵ سال ذکر شده بود^(۲). از این لحاظ بررسیهای مشابه، تفاوت چندانی بین بیماران ایرانی و خارجی نشان نمی‌دهد. همچنین بالاتر بودن نسبی سن زنان مورد مطالعه در مطالعه Toyone et al دیده می‌شود^(۱۱) که البته ارزش آماری خاصی ندارد و شاید به دلیل مراجعه زودتر زنان باشد.

بطور کلی این مطالعه نشان داد که سنین میان سالی در دهه چهارم و ششم بیشترین زمان رخ دادن کمر درد دژنراتیو است. البته باید توجه داشت که در این زمان بیمار علامت‌دار شده است، چون شروع تغییرات دژنراتیو به مراتب زودتر اتفاق می‌افتد.

می‌دهند که شیوع دژنرنسانس دیسکی از بالا به پایین افزایش می‌یابد و اوج آن در دیسک چهارم است. ترتیب شیوع یافته‌های دژنرنسانس در مطالعه حاضر و مطالعات خارجی یکسان است. اما شیوع در مطالعه حاضر بیشتر است. بخصوص در مورد دیسک L4-L3، تفاوت فاحش است به طوری که شیوع دژنرنسانس در بیماران ایرانی، در این سطح بطور متوسط ۶۶٪ بوده است در حالی که در مطالعه Toyone et al تنها ۳۰٪ ذکر شده است(۱۱).

بررسی شیوع انواع یافته‌های دژنراتیو در بیماران در نمودار شماره ۴ بیان شده است و گویای این مطلب است که تغییرات دژنراتیو در cleft ایترانوکلئر، با ۵۸٪ بیشترین شیوع را داشته است. بعد از آن به ترتیب تغییر سیگنال کمپلکس دیسک با ۴۱٪ و کاهش ارتفاع دیسک با ۲۵٪، تغییر شکل و اندازه کمپلکس دیسک با ۲۳٪، فشردگی کانال نخاع با ۱۵٪، Bulging دیسک با ۱۲٪، هرنی با ۷٪ و تشکیل استئوفیت با ۳٪ قرار دارند.

در مطالعه Videman et al شیوع یافته‌های فوق به این ترتیب بودند: تغییرات دژنراتیو در cleft ایترانوکلئر ۴۸٪، تغییر سیگنال کمپلکس دیسک ۷۴٪، کاهش ارتفاع دیسک ۶۰٪، تغییر شکل و اندازه کمپلکس دیسک ۶۳٪، فشردگی روی کانال نخاعی ۴۰٪، Bulging دیسک ۵۹٪ و تشکیل استئوفیت ۸۶٪(۱۲). در مطالعه Javrik et al شیوع Bulging دیسک ۶۴٪، کاهش ارتفاع دیسک ۵۶٪ و هرنی ۶۱٪ ذکر شده است(۷). مقایسه نتایج مطالعه حاضر دیسک و مطالعات Videman et al و Jarvik et al نشان می‌دهد که هر چند شیوع یافته‌های دژنراتیو در بیماران ایرانی در کل بیشتر است لیکن تک تک یافته‌ها از شیوع کمتری برخوردار می‌باشند. همینطور شایعترین یافته در مطالعه حاضر تغییرات cleft ایترانوکلئر (۴۸٪) بوده که در مطالعه Videman et al (۵۸٪) دو می‌تغییر شایع است. تغییر سیگنال کمپلکس دیسک در مطالعه Videman et al اولین تظاهر شایع است(۷۴٪) که در مطالعه حاضر با ۴۱٪ جایگاه دوم را از نظر شیوع دارا می‌باشد. معنداً ۳ یافته تغییر در cleft ایترانوکلئر، تغییر سیگنال کمپلکس دیسک و

را در گروههای سنی مختلف نشان می‌دهد و همانطور که ملاحظه می‌گردد گروه سنی ۳۱ تا ۵۰ سال یعنی دهه چهارم و پنجم، شایعترین گروه سنی مبتلا به دژنرنسانس دیسکی را در این بررسی تشکیل می‌دهد.

مطالعات Toyone et al و Luoma et al نتیجه مشابهی را نشان دادند(۹ و ۱۰) اما اگر ۲ دهه سنی چهارم و پنجم را مقایسه کنیم، به نکته جالبی برمی‌خوریم. به این صورت که در دهه چهارم، ۱۴ مرد در مقایسه با ۴ زن وجود داشته است. در حالی که در دهه پنجم ۲۰ زن در مقایسه با ۱۷ مرد وجود داشته است. این مسئله نشان می‌دهد که هر چند دهه چهارم و پنجم شایعترین گروه سنی را تشکیل می‌دهد اما دژنرنسانس دیسکی در مردان، یک دهه زودتر از زنان به اوج شیوع خود می‌رسد. این مطلب در مطالعه Weised et al نیز گزارش شده است(۲).

از لحاظ طول مدت بیماری نیز، بیماران دارای یافته‌های دژنراتیو را به تفکیک جنسی بررسی کردیم. شایعترین گروه در مردان، دسته‌ای از آنها بودند که ظرف مدت ۷ تا ۱۲ ماه از شروع بیماری مراجعه کرده بودند و شایعترین گروه زنان کسانی بودند که ظرف مدت ۱ تا ۶ ماه از شروع بیماری مراجعه کرده بودند(نمودار شماره ۲)، یعنی زنان کمی زودتر از مردان مراجعه کرده‌اند. در کل بیشترین بیماران ظرف مدت ۱ سال از شروع بیماری مراجعه داشتند.

از نظر سطح دژنرنسانس دیسکی، شایعترین سطح گرفتار، دیسک مهره‌ای چهارم کمری بوده است که این سطح در مردان ۸۲٪ و در زنان ۷۵٪ درگیر بود. بعد از آن دیسک پنجم (L5-S1) بیشترین شیوع دژنرنسانس را داشته است که به ترتیب در مردان ۸۰٪ و در زنان ۷۳٪ درگیری داشت. دیسکهای سوم (L3-L4) دوم (L2-L3) و اول کمری (L1-L2) به ترتیب رتبه‌های بعدی را داشتند(نمودار شماره ۳).

در بررسی Toyone et al شیوع دژنرنسانس دیسکی در سطح L4-L5، ۷۵٪ در سطح L5-S1، ۷۰٪ و در سطح Videman et al ۳۰٪ بوده است(۱۱) در بررسی al نیز نتیجه مشابهی دیده شد(۱۲) این بررسیها همگی نشان

داده‌اند که این مسئله به علت Bulging این دیسکها بوده است. به عبارت دیگر اگر دیسک فوقانی روی کانال نخاعی فشار آورده، بیشتر برآمده می‌شوند تا هرنیه. در مطالعه Videman et al نیز یافته‌های مشابهی دیده می‌شود(۱۲). تشکیل استئوفیت در سطوح فوقانی کمری (L1-L2) حداکثر و معادل ۸/۲٪ بود که در مقایسه، در مطالعه Videman et al نیز سطح L2 با شیوع ۱۷/۲٪، حداکثر شیوع را داشت که یافته‌ها با هم همخوانی دارند(۴). اثر فشاری روی کانال نخاعی در این مطالعه حداکثر در سطح L4-L5 (۳۱/۶٪) بود که در ۲ مطالعه Osti et al, Videman et al (۴۵/۹٪ و ۴۷/۳٪) بوده است(۴) و (۱۲). اما دومین محل شایع اثر فشاری در کانال نخاعی، در مطالعه حاضر با سایر مطالعات متفاوت بود. بطوريکه در این مطالعه، سطح L5-S1 با شیوع ۲۰٪ در جایگاه دوم قرار داشت. در حالی که در مطالعه Videman et al Osti et al با شیوع L2-L3 با شیوع ۳۰/۲٪ و در مطالعه Videman et al با شیوع ۳۲/۳٪، جایگاه دوم را دارا بود. بنابراین ۲ محل شایع از نظر فشاری در بیماران ایرانی سطوح L4-L5 و L5-S1 هستند، در حالی که در مطالعات خارجی، L4-L5 و L3-L4 ۲٪، L4-L5 و Grading سطح شایع هستند. از نظر شدت و یافته‌های دژنراتیو دیسکی در سطوح مختلف نخاعی، جدول شماره ۳ ارائه شده است. نتایج نشان می‌دهند که در تمامی سطوح، تغییرات خفیف بیشترین فراوانی را داشته است اما در مورد کاهش سیگنال دیسک، تغییرات دژنراتیو در Cleft و کاهش ارتفاع دیسک، یعنی ۳ یافته‌ای که قبلًا به عنوان یافته‌های حساس در دژنرسانس دیسکی مطرح کردیم، تغییرات متوجه شده است. در مطالعه Videman et al شدت تغییرات در سطوح مختلف مشابه یافته‌های ما بود بجز تغییرات شدید در دیسکهای چهارم و پنجم در مورد یافته‌های کاهش سیگنال دیسک و کاهش ارتفاع دیسک که شایعتر بودند اما در سایر دیسکها، در مورد یافته‌ها تغییرات خفیف شایعتر بودند(۱۲).

در مقام مقایسه می‌توان گفت که دیسکهای چهارم و پنجم در مطالعه Videman et al درجهات پیشرفته‌تری از

کاهش ارتفاع دیسک شایعترین یافته‌ها می‌باشد که از آنها می‌توان به عنوان حساس‌ترین یافته‌های دژنرسانس دیسکی نام برد.

در مطالعه Luoman et al ۲ یافته تغییر سیگنال دیسک و کاهش ارتفاع آن به عنوان حساس‌ترین یافته‌ها به شمار می‌آیند(۹) با این وجود به نظر می‌رسد تغییر cleft اینترانوکلئر در بیماران ایرانی، به عنوان یافته حساس سوم در دژنرسانس دیسکی باشد. هر چند که مطالعات تکمیلی در این زمینه لازم است. جدول شماره ۲ یافته‌های دژنرسانس دیسکی را به تفکیک سطوح دیسکی نشان می‌دهد که به اختصار در متن به آنها اشاره می‌کنیم. تغییر در Cleft اینترانوکلئر و تغییر سیگنال کمپلکس هسته‌ای دیسک در تمام سطوح به ترتیب، بیشترین یافته‌های مشاهده شده هستند و به عنوان حساس‌ترین علامت عمل می‌کنند.

از بیان کردن سایر درصدها به علت طولانی شدن بحث خودداری می‌شود اما جهت مقایسه میزان شیوع یافته‌های مختلف در سطوح مختلف دیسکی، توجه شما را به نکاتی چند جلب می‌کنیم.

بیشترین شیوع تغییر سیگنال به ترتیب در دیسک L5-S1 (۵۰/۹٪) و بعد از آن دیسک L4-L5 (۶۰/۹٪) است. شیوع یافته‌ها از دیسک اول تا سوم افزایش می‌یابد و بعد از آن کاهش نسبی را در دیسک L5-S1 نشان می‌دهد. بیشترین شیوع هرنی دیسک مربوط به دیسک L5-S1 (۱۲/۷٪) و بعد از آن در دیسک L4-L5 (۱۵/۵٪) است. شیوع هرنی در سایر دیسکها ناچیز می‌باشد. مطالعه Videman et al روند مشابهی را از نظر شیوع درگیری دژنراتیو، در سطوح مختلف دیسکی نشان می‌دهد(۱۲) بطوريکه در مطالعه Videman et al نیز شیوع یافته‌های دژنراتیو از دیسک اول تا پنجم بصورت نسبی، افزایش یافته بود(۱۲).

در مورد اثر فشاری روی کانال نخاعی ملاحظه می‌شود که باز هم دیسک چهارم و پنجم کمری، بیشترین سطوح درگیر را تشکیل می‌دهند اما دیسکهای اول تا سوم نیز درصد افزایش یافته‌ای از فشار روی کانال نخاعی را نشان

دژنراتیو، جدا از کاهش سیگنال که در تمامی دیسکها یکسان بوده است، در دیسکهای اول تا سوم با یکدیگر، و در دیسک چهارم و پنجم با یکدیگر مشابه بوده است. به عبارت دیگر دیسک اول تا سوم کمری از یک طرح دژنراتیو و دیسکهای چهارم و پنجم در گروه دژنراتیو دیگر قرار می‌گیرند که در مقاله Videman et al نیز به این نتیجه اشاره شده است.(۱۲).

منابع

- 1- Borenstein David G., "Low Back Pain", USA, W.B.Saunders, 1995, PP: 22-25, 109-130.
- 2- Wiesed Sam W., "The lumber spine" 2 nd ed, USA, W.B.Saunders, 1998, 1-74, 317, 458-473.
- 3- Jarvic J., Holingworth W., "The longitudinal assesment of imaging and disability of the back" Spine 2001, 26(10): 1158-66.
- 4- Osti OL., "MRI and discography of Anular Tears and Intervertebral Disc Degeneration". The Journal of Bone & Joint Surgery, 1992, Vol 74B., (3): 431-434.
- 5- Breslau J., Siedenwurm D., "Socioeconomic aspect of spinal imaging: impact of radiological diagnosis on lumbar spine-related disability" Top-Magn-reson-Imaging 2000, 11(4): 218-23.
- 6- Tehranzadeh J., Andrew C., "Lumbar spine imaging. Normal variant, imaging pitfalls and artifact", Radiol-clin-North-Am 2000, 38(6): 1207-53.
- 7- Stoller David W., "Magnetic Resonance Imaging In orthopaedics & sport Medicin". 2 nd ed, USA, Lippincott-Roven 1997, 1956-1163.
- 8- Jaovisdhā S., Techtipacorn S., "Degenerative disk disease at lumbosacral junction plain film finding and MRI abnormalities", J-Med-Assoc-Thai 2000, 83(8): 865-71.
- 9- Luoma K., Vehmas T., "Disk height and signal intensity of nucleus pulposus on magnetic resonance imaging as indicator of lumbar disk degeneration". Spine 2001, 26(6): 680-6.
- 10- luoma K., Riihimaki H., Low back pain in relation to lumbar disk degeneration", Spine 2000, 25(4): 478-92.

دژنرسانس را نشان داده‌اند اما سایر دیسکها در مقایسه با مطالعه ما دژنرسانس خفیفتری داشته‌اند. همانطور که در جدول شماره ۳ مشاهده می‌شود شیوع تغییرات خفیف، متوسط و شدید نیز از روند مشابه کل تغییرات در سطوح مختلف دیسکی پیروی می‌کند.

به عنوان مثال شیوع تغییرات سیگنال، تغییر شکل هسته دیسک، Cleft و کاهش ارتفاع چه خفیف، چه متوسط و چه شدید، از دیسک اول تا چهارم افزایش یافته و در دیسک پنجم نسبتاً کاهش می‌یابد.

این مسئله در مطالعه Videman et al نیز تکرار شده است.(۱۲). مقایسه شدت تغییرات در ۲ جنس با آزمون Chi-Square انجام شد که تفاوت معنی‌داری نداشت. به عبارت دیگر روند شدت تغییرات دژنراتیو در زن و مرد از طرح یکسانی برخوردار بوده است.

مقایسه بین شدت ضایعات دژنراتیو مختلف در سن بیماران و طول مدت بیماری نشان داد که تفاوت معنی‌داری در مورد گرید از دست رفتن سیگنال با افزایش سن وجود دارد($P<0.05$). به عبارت دیگر افزایش Grade دست رفتن سیگنال، یک یافته سنی می‌تواند باشد. مطالعه دست Theranzedeh et al و Jarvic et al هم نشان داد که شدت کاهش سیگنال دیسک یک یافته سنی است(۳ و ۵).

در مورد تغییر شکل هسته دیسک، تغییر Cleft اینترانوکلئر و کاهش ارتفاع دیسک، افزایش شیوع تنها در دیسکهای اول تا سوم دیده شد($P<0.05$) که در مطالعه Videman et al نیز این مطلب ثابت شده است(۴). دیسک، هرنی دیسک و کمپرسن ساک نخاع یافته‌هایی هستند که با افزایش سن شیوع آنها افزایش نمی‌یابد.

بطور مشابه مطالعه Jarvic et al نیز هرنی دیسک و اثر فشاری روی کانال را یافته‌های تشخیصی و اختصاصی ذکر کرده است(۳).

در انتها، تشکیل استئوفیت در مهره‌های اول و دوم کمری، با افزایش سن رابطه معنی‌دار داشت($P<0.05$). یافته‌های فوق نشان می‌دهند که روند سنی تغییرات

- 11- Toyne T., "Vertebral Bone-Marrow changes in Degeneration Lumbar Disk Disease", The Journal of Bone and Joint Surgery, 1994, Vol 76-B, (5): 757-763.
- 12- Videman Tapio., "Magnetic Resonance Finding and Their Relation in the Thoracic and Lumbar Spine", Spine 1995, Vol 20, No 8, 928-935.

Archive of SID

A STUDY OF PREVALENCE OF MRI FINDING IN PATIENTS WITH DEGENERATIVE DISCOVERTEBRAL LOW BACK PAIN

*I**H. Hadizadeh Kharazi, MD**II***D. Saedi, MD*

ABSTRACT

Low back pain is the most common musculoskeletal disease and has a high prevalence rate in community that causes a significant morbidity, mostly due to degenerative degenerative disease. MRI is the best and noninvasive method for assessing degenerative degenerative disease. This study was conducted to determine MRI findings in degenerative degenerative disease. This descriptive study is done cross sectionally on 110 patients (60 men & 50 women) with the average age of 45 years that have degenerative low back pain without a history of trauma, neoplastic, inflammatory or spinal surgery. Degenerative findings including changes in signal of nuclear disk complex, size and shape of nuclear complex, intranuclear cleft, disk height, disk bulging, disk herniation, dural sac compression and osteophyte formation are analyzed and graded from zero to three based on their severity. The result shows %92.7 of patients have degenerative degenerative findings. The most common age is 4-6 decades. Degenerative findings occur in men one decade earlier. The most common time for patients' reference was 1-6 months after the disease commences. The most common disk level involvement is L4-L5 that affected men %82 and women %75. After that the fifth, the third the second and the first disks respectively. The most common degenerative findings are change in intranuclear cleft %58.2, change in signal of disk complex %41.6, disk height narrowing %25.9, change in shape and size of disk complex %23.2. Prevalence of degenerative degenerative finding, except for disk herniation, increase from the first to the forth disk and then decrease partially. Dural sac compression in upper disk is mostly due to disk and then decrease partially. Dural sac compression in upper disk is mostly due to disk bulging and in lower disk because of disk herniation. Mild grading of degenerative degenerative findings is more common than moderate or severe grading, except for changes of signal intensity of disk, intranuclear cleft and disk height narrowing whose moderate findings have greater prevalence. There is no sex difference in degenerative degenerative finding. Signal intensity changes increases with age ($P<0.05$). Also there are increases in changes of size and shape of nuclear complex, intranuclear cleft, disk height narrowing in the first to the third disks ($P<0.05$). But there is no significant rise in disk herniation, disk bulging or dural sac compression with age. Increase in osteophyte formation in the first and the second disk is seen ($P<0.05$). Degenerative degenerative findings show that according to degenerative process the first, the second, and the third disks might be categorized in one group and the fourth and the fifth disks in another group.

Key Words: 1) MRI 2) Low back pain 3) Degeneration 4) Degenerative

This article is a summary of the thesis of D.Saedi, MD under supervision of H.Hadizadeh MD, 2000-2001.

I) Assistant professor of radiology, Hazrat Rasool Akram hospital, Sattarkhan st., Niayesh, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

II) Assistant professor of radiology, Hazrat Rasool Akram hospital, Sattarkhan st., Niayesh, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran (*Corresponding author).