

ارتباط بین سطح پلاسمائی فیبرینوژن با پیامد در بیماران با تشدید حاد بیماری انسدادی مزمن ریه

دکتر محمدحسین رحیمی‌راد^۱، دکتر سپیده فتحی*^۲، دکتر یوسف رسمی^۳، دکتر رضا دین پرست^۴

تاریخ دریافت: 1391/10/12، تاریخ پذیرش: 1391/12/22

چکیده

پیش زمینه و هدف: بیماری انسداد مزمن ریوی (COPD) به عنوان بیماری سیستمیک با التهاب مزمن در نظر گرفته می‌شود که حملات تشدید دارد. پیش‌بینی صحیح‌تر پیش‌آگهی می‌تواند به انتخاب بیماران و تداخلات درمانی لازم کمک کند. فیبرینوژن که یک نشانگر التهاب است هدف این مطالعه ارزیابی ارزش فیبرینوژن برای پیشگویی پیامد در تشدید COPD است.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه همگروهی بیمارانی که به علت تشدید حاد COPD در بخش ریه بستری شده بودند به دو گروه سطح فیبرینوژن پلاسما بالا ($\text{mg/dL} > 400$) و کمتر تقسیم شدند و از نظر طول مدت بستری و پیامد ثبت شد ناشی نیاز به انتقال به ICU، نیاز به انتوباسیون و ونتیلاسیون مکانیکی و مرگ در بیمارستان به عنوان پیامدهای بد پیگیری شدند ارتباط سطح فیبرینوژن پلاسما با پیامد با استفاده از t-test سنجیده شد.

یافته‌ها: از ۵۴ بیمار ۱۵ بیمار پیامد بد ۳۹ بیمار پیامد خوب داشتند میانگین فیبرینوژن پلاسما در بیماران با پیامد خوب $96/55 \pm 155/67 \text{ mg/dL}$ و در بیماران با پیامد بد $256/43 \pm 520/36 \text{ mg/dL}$ بود ($P = 0/001$).

میانگین طول مدت بستری در بیمارستان در بیماران با سطح فیبرینوژن بالای $\text{mg/dL} > 400$ برابر با $13/7$ روز و در بیماران با سطح فیبرینوژن کمتر از $\text{mg/dL} < 400$ برابر $5/2$ روز بود ($P = 0/001$).

نتیجه گیری: که سطح فیبرینوژن پلاسما در زمان بستری با پیامد نامطلوب در بیماران با تشدید حاد COPD ارتباط دارد و می‌تواند به عنوان نشانگر برای پیش‌آگهی در بیماران با تشدید COPD به کار رود.

کلمات کلیدی: بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)، فیبرینوژن، پیامد، طول مدت بستری، مرگ و میر

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و چهارم، شماره دوم، ص ۱۰۳-۹۷، اردیبهشت ۱۳۹۲

آدرس مکاتبه: ارومیه بلوار ارشاد مرکز آموزشی درمانی امام خمینی ارومیه واحد برونکوسکوپی، تلفن: ۰۴۴۱-۳۴۶۹۹۳۱

Email: sepiddeh_fathibitaraf_md@yahoo.com

این مقاله از پایان نامه دوره دستیاری دکتر سپیده فتحی بیطرف استخراج شده است.

مقدمه

بیماری انسدادی مزمن ریه (COPD)^۱ با ایجاد التهاب مداوم راه‌های هوایی منجر به محدودیت پیشرونده جریان هوا می‌شود که به طور کامل برگشت پذیر نیست. COPD چهارمین علت مرگ در جهان است. GOLD^۲ پیش‌بینی کرده است که تا سال میلادی ۲۰۲۰، COPD به سومین علت مرگ در جهان

تبدیل خواهد(۱)

تشدید حاد COPD با افزایش التهاب ریوی همراه بوده و سبب کاهش کیفیت زندگی در این بیماران می‌شود (۲، ۳) (۴) عوارض سیستمیک در ارگان‌های دیگر به غیر از ریه در COPD اتفاق می‌افتد (۴)، که این عوارض سیستمیک می‌تواند با افزایش مارکرهای التهابی سیستمیک همراه باشد (۵).

^۱ فوق تخصص ریه استاد بخش داخلی ریه، مرکز تحقیقات سالید تومور، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه^۲ رزیدنت داخلی دانشگاه علوم پزشکی ارومیه (نویسنده مسئول)^۳ دانشیار بیوشیمی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ارومیه^۴ فوق تخصص ریه استادیار بخش ریه دانشگاه علوم پزشکی ارومیه^۵ Chronic obstructive pulmonary disease^۶ Global initiative obstructive pulmonary disease

۲- عملکردی: اندازه گیری FEV1/FVC¹ با اسپرومتر (MIR- SPIROLAB II - ایتالیا) قبل و پس از استعمال دوپاف سالبوتامول در زمان ممکن، رادیوگرافی سینه برای رد ذات الریه، بیماری عروق مغزی، درگیری مزمن کلیه، کبد، قلب ۳-آزمایشگاهی: جهت تعیین میزان سطح فیبرینوژن پلاسما نمونه‌ی خون حدود ۱۰ سی سی از طریق وریدی در روز بستری از بیمار گرفته شد، نمونه‌ها به لوله‌های آزمایش حاوی ۳/۶ درصد ماده ضدانعقادی سیترات سدیم به مقدار نسبت ml۱ به ml۹ ریخته شد و جهت سانتریفورژ به آزمایشگاه ارسال گردید تا پلاسمای آن جدا شود. در نهایت سطح فیبرینوژن پلاسما را به روش شیمیایی از نمونه‌های پلاسما با استفاده از کیت فیبرینوژن (مهسا یاران - ایران) اندازه گیری نمودیم. فیبرینوژن بالای ۴۰۰ mg/dL به عنوان سطح بالا در نظر گرفته شد.

اطلاعات مربوط به نتایج بیماران و عوارض بیماری در طی مدت بستری در بیمارستان جمع آوری شد. هر یک از موارد زیر به عنوان پیامد بد در نظر گرفته شد:

- I. مرگ در بیمارستان
- II. نیاز به انتقال به ICU
- III. نیاز به انتوباسیون و ونتیلاسیون مکانیکی،
روش تحلیل داده‌ها:

از نرم افزار SPSS (version 18.0)، جهت آنالیز داده‌ها استفاده شد. $P \text{ value} < 0.05$ از نظر آماری، معنی‌دار در نظر گرفته شد. اطلاعات به صورت متوسط و انحراف معیار (SD) یا میانه و محدوده (range) به تناسب بیان شد. در آنالیز تک متغیره در متغیرهای کیفی از کای-اسکوئر یا Fisher exact و در متغیرهای پیوسته از Student T test جهت آنالیز داده‌ها استفاده شد.

نتایج

در این مطالعه که بر روی ۶۰ بیمار با تشدید حاد COPD صورت گرفت. به علت اثبات ابتلا همزمان به نارسایی قلبی، و یا آمبولی ریه ۶ نمونه حذف شدند و ۵۴ مورد ۳۸ مذکر و ۱۶ مونث مورد آنالیز قرار گرفت ۳۹ نفر (۷۲/۲٪) سیگاری بودند و ۱۵ نفر (۲۷/۸٪) غیر سیگاری بودند.

۱. میانگین فیبرینوژن در بیماران با پیامد خوب mg/dl ۹۶/۵۵ ± ۱۵۵/۶۷ بود در حالی که در بیماران با پیامد بد mg/dl ۲۵۶/۴۳ ± ۵۳۰/۳۶ می‌باشد که با آزمون آماری

اندوتلیوم عروق مکان اصلی برای تاثیرات التهابی سیستمیک بوده و می‌تواند منجر به بیماری‌های ایسکمیک قلبی شود. بنابراین شیوع حملات قلبی در بیماران COPD افزایش می‌یابد (۶). فیبرینوژن یک پروتئین محلول در پلاسما است که به عنوان کوفاکتور در فعالیت پلاکتی نقش دارد و در فرآیند انعقاد به فیبرین تبدیل می‌شود. فیبرینوژن جزء عوامل اصلی ویسکوزیته پلاسما است و یکی از ریسک فاکتورهای مستقل بیماری قلبی - عروقی است. بسیاری از مطالعات نشان داده بین سطح فیبرینوژن پلاسما و حوادث آترواسکلروز قلبی و حملات و سکته قلبی همراهی وجود دارد. نهایتاً سطح بالای فیبرینوژن پیش‌گویی کننده خطر بالای حوادث قلبی عروقی است (۷، ۸).

هدف این مطالعه تعیین ارتباط سطح پلاسمائی فیبرینوژن با پیامد در بیماران با تشدید حاد COPD است.

روش کار

اطلاعات از ۵۴ بیمارانی که با تشدید حاد COPD در بخش ریه بیمارستان امام خمینی ارومیه بستری شدند، از آذر ۱۳۸۹ جمع آوری شد. تشخیص تشدید حاد COPD بر اساس تغییر شدید و حاد در تنگی نفس پایه، افزایش سرفه و یا میزان تولید خلط و یا چرکی شدن خلط بیمار تعریف شد به طوری که نیازمند مراقبت پزشکی در بیمارستان باشد.

معیارهای خروج:

- ۱- بیماران مبتلا به آسم انعقاد عروقی منتشر - بیماران با کشت خون مثبت
- ۲- انفیلتراسیون جدید در بستری بیمارستانی
- ۳- تشخیص نارسایی قلبی یا آمبولی ریه براساس شرح حال، معاینه، Chest X-ray، الکتروکاردیوگرامی و D-dimer داشتند.
- ۴- علائمی مبنی بر وجود بیماری‌هایی که سطح فیبرینوژن خون را تغییر دهد داشتند.
- ۵- عدم همکاری در انجام اسپرومتری صحیح
روش جمع آوری داده‌ها:

۱- دموگرافیک: سن، جنس، سیگار کشیدن، استفاده از اکسیژن در منزل، بیماری همزمان شامل درگیری نئوپلاستیک، دیابت ملیتوس

¹ Forced Expiratory volume1 FEV1: حجمی است که در ثانیه اول بازدم با فشار به بیرون داده می شود

آماري t- test تفاوت آماری معنی‌داری بین سطح فیبرینوژن و طول مدت بستری در بیمارستان وجود دارد ($P = 0/001$). نمودار ۲ نشان می‌دهد بین افزایش سطح فیبرینوژن پلاسما و طول مدت بستری بیماران COPD در بیمارستان یک ارتباط مثبت وجود دارد.

۴. بین سطح فیبرینوژن پلاسما و آزمایش عملکرد تنفسی FEV1 در بیماران COPD یک ارتباط معکوس وجود دارد به طوری که با افزایش سطح فیبرینوژن پلاسما FEV1 کاهش می‌یابد (نمودار ۲).

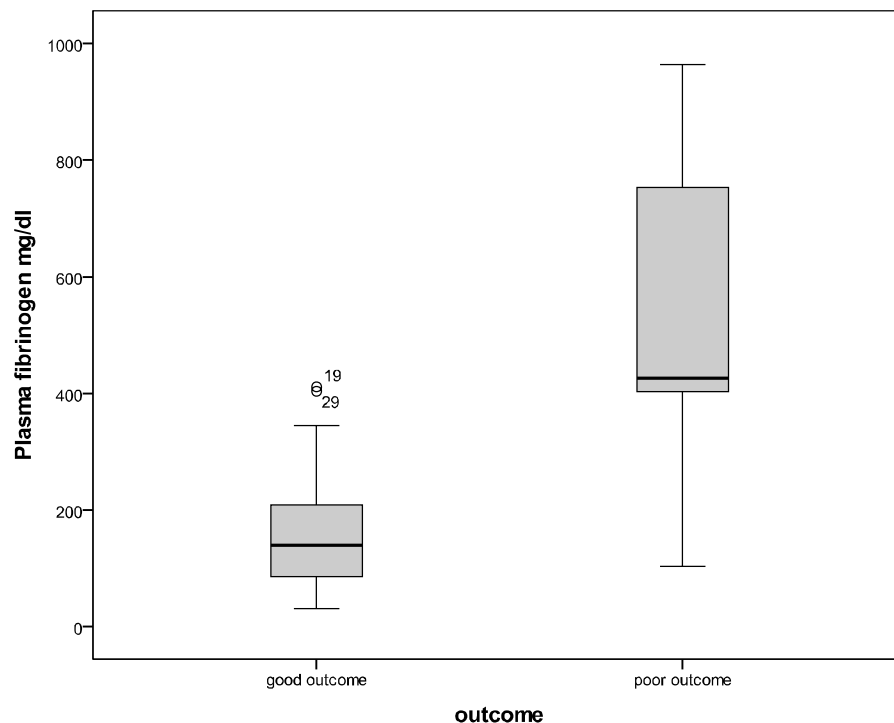
T- test با ($P = 0/001$) ارتباط معنی‌داری بین سطح فیبرینوژن و پیامد بیماری وجود دارد. (نمودار ۱)

۲. تفاوت آماری معنی‌داری بین سطح فیبرینوژن با FEV1 و PCO2 و PH، وجود دارد ولی با PO2 و WBC count نداشت (جدول)

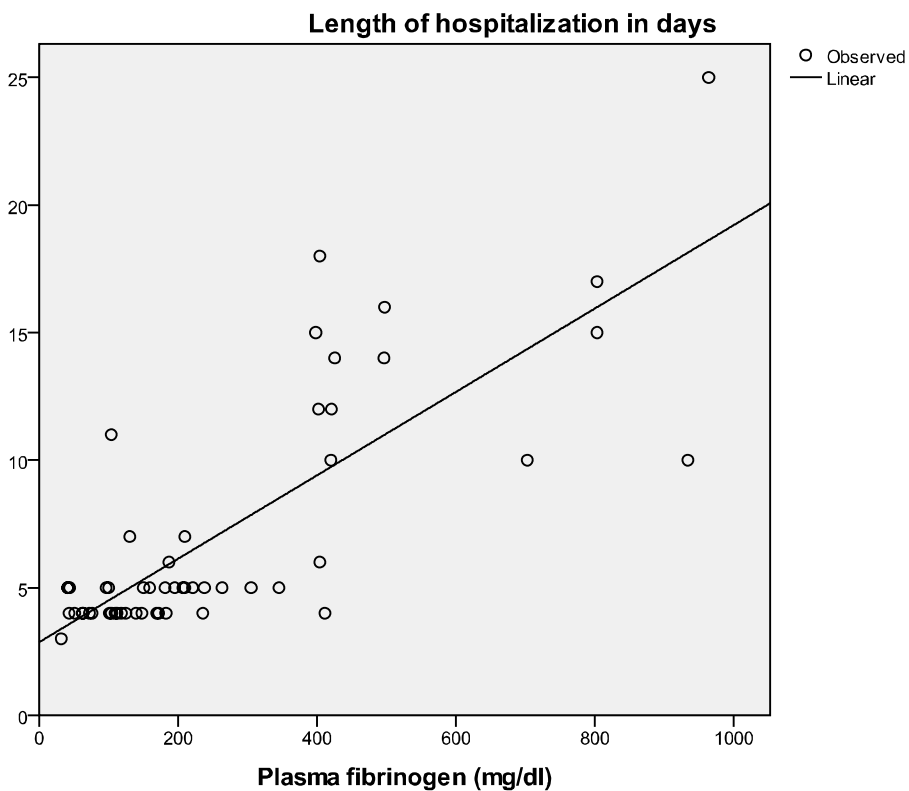
۳. میانگین طول مدت بستری در بیمارستان در ۴۰ بیمار با سطح فیبرینوژن کمتر و مساوی ۴۰۰ mg/dL برابر $2/06 \pm 0/25$ روز و در ۱۴ بیمار با سطح فیبرینوژن بیشتر از ۴۰۰ mg/dL برابر $5/25 \pm 1/07$ روز بود. با توجه به آزمون

جدول شماره (۱): مقایسه بیماران با فیبرینوژن بالا و پایین‌تر

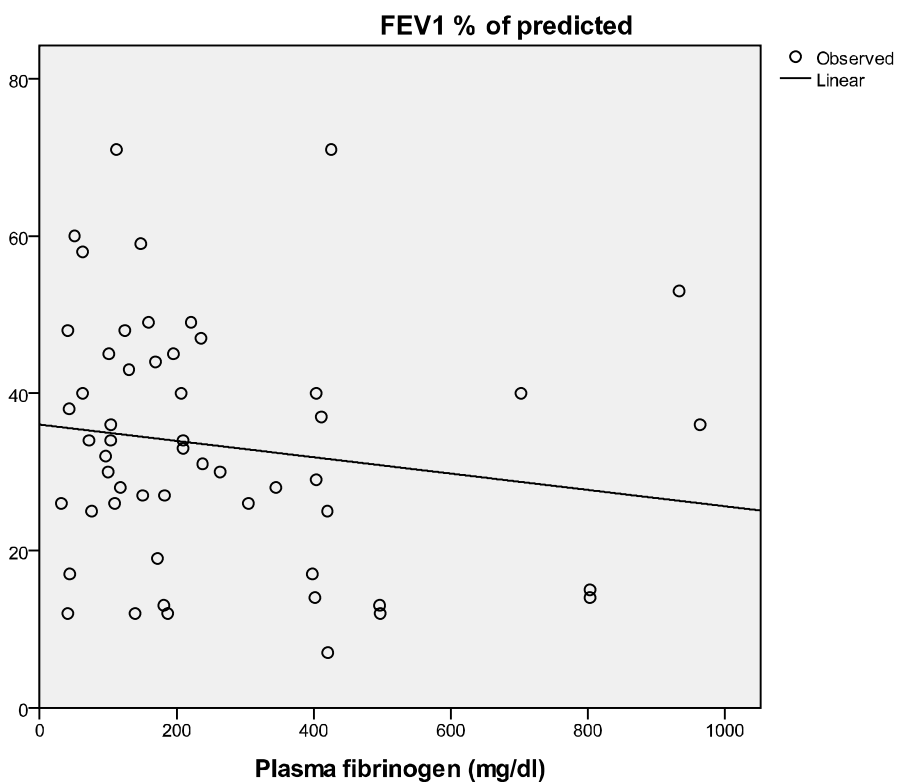
متغیر	فیبرینوژن پلاسما برابر یا کمتر	فیبرینوژن پلاسما بیشتر	P.value
	از ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر	بیشتر از ۴۰۰ میلی گرم در دسی لیتر	(T- test)
mean FEV1% predicted	$30/28 \pm 12/10$	$22/50 \pm 10/93$	۰/۰۳
(mmHg) PO2	$63/80 \pm 25/4$	$70/53 \pm 15/74$	۰/۳
(mmHg) PCO2	$41/51 \pm 10$	$54/95 \pm 22/72$	۰/۰۴
pH	$7/43 \pm 0/05$	$7/37 \pm 0/1$	۰/۰۱
(number/ μ l) WBC	$8945/25 \pm 3756/55$	$9625/71 \pm 4544/78$	۰/۵
میانگین طول مدت بستری به روز	$5/02 \pm 2/06$	$13/7 \pm 5/27$	۰/۰۰۱



نمودار شماره (۱): مقایسه میانگین فیبرینوژن بین بیماران با پیامد خوب و بد



نمودار شماره (۲): ضریب همبستگی سطح فیبرینوژن با طول مدت بستری بیماران COPD در بیمارستان



نمودار شماره (۳): ضریب همبستگی سطح فیبرینوژن با FEV1

بحث

مطالعه حاضر مشخص می‌کند که سطح فیبرینوژن پلاسما در زمان بستری با پیامد نامطلوب در بیماران با تشدید حاد COPD ارتباط دارد. در هر بیماری تعیین پیش آگهی مهم می‌باشد در مورد تعیین پیامد در بیماران با تشدید COPD در بررسی‌هایی که مک کوری و همکارانش (۹) انجام دادند ۱۱ مطالعه بدست آوردند که فقط هشت تای آن‌ها تفسیرهای پیش آگهی را گزارش کرده بودند. از این گزارش‌ها ۵ مطالعه فقط در مورد بیماران بستری در ICU بود و فقط سه مطالعه در مورد مرگ و میر بیمارانی غیر انتخابی COPD با تشدید حاد بود. مطالعات جدید شامل اطلاعات کمی هستند. در مطالعه‌ای که توسط گروئن و گن و همکارانش (۱۰) انجام شد، به این نتیجه رسیدند که استفاده طولانی مدت از کورتیکواستروئید خوراکی و سطح PCO_2 بالاتر مرتبط با مرگ و میر است که همه این نتایج شامل بیماران بستری بیمارستانی و یک سال پس از ترخیص بود. آن‌ها همچنین نشان دادند التهاب سیستمیک که به صورت افزایش فیبرینوژن باشد یک عامل خطر مستقل است

در یک مطالعه، مرگ و میر بیمارستانی با سطح پائین‌تر PO_2 و سطح بالاتر PCO_2 همچنین سطح اشباع اکسیژن پایین‌تر و بستری طولانی‌تر در بیمارستان ارتباط داشت (۱۱).

در مطالعه الکساندری و همکارانش (۱۲)، سطح PO_2 پائین سطح فیبرینوژن در بیماران با تشدید حاد COPD ارتباط معنی‌داری داشت، ولی بین سطح PCO_2 و سطح فیبرینوژن در این بیماران ارتباط معنی‌داری پیدا نکرده بود.

در مطالعه‌ای که توسط ونک و همکارانش (۱۳) انجام شد سطح PO_2 و سطح pH با سطح فیبرینوژن پلاسما در بیماران با تشدید حاد COPD ارتباط آماری معنی‌داری نداشت ولی بین سطح PCO_2 با فیبرینوژن پلاسما ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت. پولاتلی و همکارانش (۶) نشان دادند انجام شد بین سطح PCO_2 و pH و HCO_3 با شدت بیماری ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت ولی بین سطح PO_2 و هیپوکسمی با سطح فیبرینوژن ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت و میزان اشباع O_2 با سطح فیبرینوژن ارتباط آماری معنی‌داری نداشت.

در مطالعه حاضر سطح فیبرینوژن با PCO_2 ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت که در بعضی از مطالعات قبلی انجام شده نیز این ارتباط معنی‌دار بوده است.

بین PO_2 و سطح فیبرینوژن ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت که در سه مطالعه از چهار مطالعه قبلی این ارتباط

معنی‌داری بوده است، که به نظر می‌رسد علت این پدیده بیشتر مرتبط با دریافت اکسیژن قبل از نمونه‌گیری باشد ما از نظر اخلاقی نتوانستیم بیماران از دریافت اکسیژن محروم کنیم. بنابراین عدم ارتباط، منطقی به نظر می‌رسد. در این مطالعه بین pH و سطح فیبرینوژن ارتباط آماری معنی‌داری وجود دارد که علت آن به نظر می‌رسد عدم تاثیر سریع دریافت اکسیژن روی سطح اسیدوز بیماران بوده است و وجود این ارتباط منطقی به نظر می‌رسد.

در مطالعه حاضر بین طول مدت بستری با سطح فیبرینوژن ارتباط وجود داشت در مطالعه‌ای بین سطح فیبرینوژن بالا با خطر بستری بیمارستانی و کاهش عملکرد ریوی ارتباط آماری معنی‌داری داشته است سطح فاکتورهای دیگر مانند آلفا ۱-آنتی‌تریپسین، پروتئین فاز حاد و اینترلوکین ۱ نیز علاوه بر فیبرینوژن و ارتباط آن‌ها با بستری بیمارستانی مورد بررسی قرار گرفته است که سطح $>3 \text{ mg/L}$ پروتئین فاز حاد در بیمارانی که به مدت ۱۰ سال یا بیشتر تنباکو روزانه ۱۵ گرم مصرف کرده‌اند افزایش ۶۰ درصد در ریسک بستری بیمارستانی همراه بوده است. مورتون دهل و همکارانش (۱۴).

در مطالعه حاضر، سطح FEV1 ارتباط معنی‌داری با پیامد بیماران بستری شده با تشدید حاد COPD دارد. ولی از آنجایی که انجام اسپرومتری در همه بیماران خصوصاً بیماران بدحال امکان پذیر نیست. به نظر می‌رسد اندازه‌گیری سطح فیبرینوژن پلاسما که مرتبط به همکاری بیمار نیست و همچنین نیاز به انتقال بیمار از بخش یا ICU به داحد اسپرومتری ندارد که خود می‌تواند سبب اختلال در اقدامات درمانی شود پیشگوکننده‌ای در دسترس‌تر و عملی‌تر از FEV1 است و می‌تواند مخصوصاً در بیماران بدحال ارزشمند باشد.

یافته ما با مطالعه Dal و همکاران موافقت دارد وی نشان داد که افزایش سطح فیبرینوژن با کاهش عملکرد ریه‌ها و ریسک COPD بدون ارتباط با وضعیت مصرف سیگار است.

در مطالعه حاضر بین سطح فیبرینوژن و پیامد بد بیماری (انتوباسیون، مرگ، بستری ICU) ارتباط آماری معنی‌داری وجود داشت.

نتیجه‌گیری

سطح پلاسمایی فیبرینوژن می‌تواند به عنوان یک مارکر کم‌کننده در تعیین پیامد بیماری در بیمارانی که با تشدید حاد COPD بستری می‌شوند، معرفی شود.

References:

1. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease strategy for the diagnosis, management and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: an Asia-Pacific perspective. Asia Pacific COPD Roundtable Group. *Respirology* 2005; 10(1):9-17.
2. Duvoix A, Dickens J, Haq I, Mannino D, Miller B, Tal-Singer R, et al. Blood fibrinogen as a biomarker of chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2012.
3. Vestbo J, Rennard S. Chronic obstructive pulmonary disease biomarker(s) for disease activity needed--urgently. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182(7):863-4.
4. van Eeden SF, Sin DD. Chronic obstructive pulmonary disease: a chronic systemic inflammatory disease. *Respiration* 2008; 75(2):224-38.
5. Higashimoto Y, Iwata T, Okada M, Satoh H, Fukuda K, Tohda Y. Serum biomarkers as predictors of lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Respir Med* 2009;103(8): 1231-8.
6. Polatli M, Cakir A, Cildag O, Bolaman AZ, Yenisey C, Yenicerioglu Y. Microalbuminuria, von Willebrand factor and fibrinogen levels as markers of the severity in COPD exacerbation. *J Thromb Thrombolysis* 2008; 26(2):97-102.
7. Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Eriksson KF, Lindgarde F. Influence of plasma fibrinogen levels on the incidence of myocardial infarction and death is modified by other inflammation-sensitive proteins: a long-term cohort study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(3):452-8.
8. Liu Y, Berthier-Schaad Y, Fink NE, Fallin MD, Tracy RP, Klag MJ, et al. Beta-fibrinogen haplotypes and the risk for cardiovascular disease in a dialysis cohort. *Am J Kidney Dis* 2005; 46(1):78-85.
9. McCrory DC, Brown C, Gelfand SE, Bach PB. Management of acute exacerbations of COPD: a summary and appraisal of published evidence. *Chest* 2001; 119(4):1190-209.
10. Groenewegen KH, Schols AM, Wouters EF. Mortality and mortality-related factors after hospitalization for acute exacerbation of COPD. *Chest* 2003; 124(2):459-67.
11. Gunen H, Hacievliyagil SS, Kosar F, Mutlu LC, Gulbas G, Pehlivan E, et al. Factors affecting survival of hospitalised patients with COPD. *Eur Respir J* 2005; 26(2):234-41.
12. Alessandri C, Basili S, Violi F, Ferroni P, Gazzaniga PP, Cordova C, et al. Hypercoagulability state in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thromb Hemost* 1994; 72(3): 343-6.
13. Wang Z, Xie m. Prothrombotic state in patients with chronic obstructive disease and treatment with Heparin. *J Exp Med* 1998; 29(4): 411-14.
14. Morten D, Borge N. Markers early Disease and prognosis in COPD. *Clin Respir J* 2009; 4: 157-67.

THE RELATION BETWEEN PLASMA FIBRINOGEN LEVEL AND DISEASE OUTCOME IN PATIENTS WITH ACUTE EXACERBATION OF CHRONIC OBSTRUCTIVE PULMONARY DISEASE

Mohammad Hossein Rahimi-Rad¹, Sepideh Fathi-Bitaraf², Yosef Rasmi³, Reza Dinparast⁴

Received: 11 Dec, 2012; Accepted: 01 Feb, 2013

Abstract

Background & Aims: Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) is considered as a systemic disease by chronic inflammation with exacerbation episodes. Fibrinogen is a marker of systemic inflammation. The aim of this study was to assess the relation between plasma of fibrinogen level with adverse outcome in COPD patients.

Materials & Methods: In this cohort study patients with acute exacerbation of COPD admitted to pulmonary ward were studied prospectively. They were divided into two cohort, patients with high plasma fibrinogen (>400 mg/dl) and less than 400 mg/dl on admission day venous blood. The patients were followed for duration of hospitalization and any adverse outcome (death in the hospital, transfer to ICU, intubation and mechanical ventilation). Relation of fibrinogen level with outcome evaluated.

Results : Among 54 patients, 15 had adverse outcome, and 39 good outcomes. Among these two groups, the mean plasma fibrinogen was 530 ± 256.43 mg/L and 155.67 ± 96.55 , respectively ($p=0.001$). In 14 patients plasma fibrinogen level was >400 mg/dl and in 40 patients ≤ 400 mg/dl

The rate of adverse outcome was 85.7% in 7.5% in those with higher and lower fibrinogen level (p value=0.001). The mean duration of hospitalization was 13.7 ± 5.27 vs. 5.02 ± 2.06 days in fibrinogen > 400 mg/dl and ≤ 400 mg/dl group respectively (p value=0.001)

Conclusion: Plasma fibrinogen obtained at admission day may assist identification of high-risk patients with acute exacerbation of COPD.

Keywords: COPD, Fibrinogen, Outcome, Mortality, Duration of Hospitalization

Address: Department of Medicine, Urmia University of Medical Sciences, Urmia, Iran

Email: rahimirad@hotmail.com

SOURCE: URMIA MED J 2013; 24(2): 103 ISSN: 1027-3727

¹ professor of Medicine, Respiratory medicine subspecialist, Department of medicine, Solid tumor Research Center, Urmia University of medical sciences, Urmia, Iran

² Resudent of Internal Medicine, Urmia University of medical sciences, Urmia, Iran

³ PHD of biochemistry, Associate professor of biochemistry, department biochemistry, Cellular and Molecular Research Center, Urmia University of medical sciences, Urmia, Iran

⁴ Assistant professor of Medicine Respiratory medicine subspecialist, Department of medicine, Urmia University of medical sciences, Urmia, Iran