پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۱، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۶، صفحات ۱۱۷ تا ۱۲۱

مقاله اصلی
(Original Article)

درمان زودرس با Nasal CPAP در نوزادان نارس با سندرم دیسترس تنفسی

دکتر ناهید رستمی، دکتر محمد عطاریان *

* گروه کودکان، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

سابقه و هدف: *سندرم دیسترس تنفسی نوزادان یکی از مهمترین دلایل مرگ و میر در نوزدان نارس محسوب می‌شود. با توجه به اختلاف نتایج مطالعات قبلی، هدف این تحقیق پاسخ به این سوال است که آیا درمان زودرس با Nasal CPAP قادر خواهد بود نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی و عوارض آن را در نوزادان نارس مبتلا به RDS کاهش دهد؟*

روش بررسی: *در این کارآزمایی بالینی، نوزادان نارس با دیسترس تنفسی در ۶ ساعت اول تولد با نمونه‌گیری تصادفی وارد گروه مورد یا شاهد شدند. گروه مورد فقط بر اساس بروز علائم بالینی دیسترس تنفسی روی Nasal CPAP قرار می‌گرفتند ولی برای گروه شاهد درمان استاندارد انجام شد یعنی بر اساس آنالیز گازهای شریانی درباره روش درمان کمک تنفسی تصمیم‌گیری می‌شد.*

یافته‌ها: *از تعداد ۴۷ نوزاد، ۲۵ نوزاد در گروه شاهد و ۲۲ نوزاد در گروه مورد قرار گرفتند. متوسط سن حاملگی نوزادان ۲/۶±۳۱/۳ هفته و متوسط وزن ۵۴۰±۱۶۲۱ گرم بود. در گروه شاهد ۶۸٪ و در گروه مورد ۴۰/۹٪ فوت کردند (p=۰/۰۶). در گروه شاهد ۸۰٪ و در گروه مورد ۳۶/۴٪ نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی پیدا کردند (p=۰/۰۰۶). همچنین در گروه شاهد طول مدت ونتیلاسیون مکانیکی ۲/۶±۲/۹ روز و در گروه مورد ۱/۳±۰/۶۸ روز بود (p=۰/۰۰۰۹). نیاز به تزریق سورفاکتانت در گروه شاهد ۴۸٪ و در گروه مورد فقط ۹/۱٪ بود (p=۰/۰۰۹). در گروه شاهد و مورد میزان پنوموتوراکس، طول مدت درمان با اکسیژن، طول مدت بستری در NICU و طول مدت بستری در بیمارستان تفاوت معنی‌داری نداشت.*

نتیجه‌گیری: *با استفاده از Nasal CPAP زودرس می‌توان نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی و طول مدت آن و نیاز به سورفاکتانت را در نوزادان مبتلا به RDS کاهش داد. پیشنهاد می‌شود در مراکزی که NICU و رسپیراتور ندارند، قبل از اخذ پذیرش از NICU و در طول انتقال نوزاد نارس مبتلا به RDS از مناطق دور افتاده از دستگاههای کوچک و ارزان CPAP استفاده شود.*

واژگان کلیدی: *Nasal CPAP زودرس، سندرم دیسترس تنفسی، نوزاد نارس، ونتیلاسیون مکانیکی.*

مقدمه

سندرم دیسترس تنفسی (Respiratory distress syndrome=RDS) نوزادان که به نام بیماری غشای هیالین نیز معروف است فقط در نوزادان نارس رخ می‌دهد و شیوع آن ارتباط معکوس با سن حاملگی دارد. در این بیماری در جریان کمبود سورفاکتانت در ریه نوزادان نارس کلاپس آلوئل‌ها رخ داده و آسیب ریه ایجاد می‌گردد. یافته‌های فیزیکی در نوزاد مبتلا شامل ناله، تاکی‌پنه (تعداد تنفس بیشتر از ۶۰ بار در دقیقه)، رتراکشن بین دنده‌ای و ساب‌کوستال، سیانوز و پرش پره‌های بینی هستند. یافته‌های رادیولوژیک شامل تصاویر رتیکولوگرانولر منتشر دو طرفه و یا نمای ground glass (نمای شیشه مات)، وجود تصویر air bronchogram، سایز قلب نرمال یا مختصری بزرگ که به علت اتساع ناکافی ریه است. یافته‌های آزمایشگاهی شامل اسیدوز تنفسی است که به علت آتلکتازی آلوئل‌ها رخ می‌دهد. همچنین اسیدوز متابولیک به علت اسیدوز لاکتیک ناشی از پرفیوژن ناکافی بافت‌ها و هیپوکسی ناشی از شانت راست به چپ حادث می‌شود. در

آدرس نویسنده مسئول: تهران، اوین، بیمارستان آیت اله طالقانی، گروه اطفال، دکتر ناهید رستمی
(email: rostami@sbmu.ac.ir)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۵/٤/۱۳
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۵/۸/۸

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-12-14]

نوزادان مبتلا بلافاصله پس از زایمان یا طی ۶ ساعت اول پس از تولد علائم دیده می‌شود.

استفاده از CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) در نوزادان نارس اولین بار توسط Gregory و همکاران در سال ۱۹۷۱ شرح داده و بیان شد CPAP می‌تواند با بازنگه داشتن آلوئل‌ها و ثابت نگه داشتن FRC (Functional Residual Capacity) در درمان RDS مفید باشد، همچنین در درمان آپنه انسدادی نوزادان نارس هم مفید است (۲،۱).

استفاده زودرس از CPAP قبل از ایجاد آتلکتازی نه تنها می‌تواند از آسیب ریه جلوگیری نماید، بلکه در حفظ ذخایر سورفاکتانت نوزاد هم موثر است (۳). اندیکاسیون شروع CPAP شامل موارد زیر است:

Pao2 زیر ۵۰ علیرغم دریافت Fio_2 بالاتر از ۵۰-۴۰٪، درمان آپنه در نوزادان نارس و همچنین تاکی‌پنه و رتراکشن شدید (۲). البته برخی مطالعات نشان دادند استفاده پروفیلاکتیک از Nasal CPAP در نوزادان نارس باعث کاهش نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی می‌شود و میزان پنوموتوراکس و مرگ را کاهش می‌دهد، به خصوص اگر با تزریق سورفاکتانت همراه شود (۶-۴). برخی مطالعات اعلام کردند استفاده زودرس از Nasal CPAP گرچه رو به افزایش است ولی نیاز به مطالعات بیشتر به شکل تصادفی وجود دارد (۸،۷).

RDS مهمترین علت مرگ و میر در نوزادان نارس است (۹). در سالهای اخیر مصرف کورتیکوستروئید در مادر برای بهبود تکامل ریه جنین، درمان با سورفاکتانت بعد از تولد و همچنین استفاده از تکنیکهای مختلف ونتیلاسیون مکانیکی و CPAP، پیامد بیماری RDS را بهبود بخشیده است (۱۰).

از مهمترین فاکتورهای خطر برای بروز RDS نارسی، دیابت مادر و آسفیسکی هستند. حدود نصف نوزادان با سن حاملگی بین ۲۸ تا ۳۲ هفته دچار RDS می‌شوند (۱۰). هدف از درمان، باز نگه داشتن آلوئل‌ها و آنالیز طبیعی گازهای خون است. عوارض RDS عبارتند از: سندرمهای نشت هوا مثل پنوموتوراکس، عفونت، خونریزی داخل ونتریکول، PDA، خونریزی ریه، NEC و آپنه. البته BPD، ROP و نقایص نورولوژیک هم از عوارض مزمن محسوب می‌شوند.

از عوارض درمان با CPAP به پنوموتوراکس، انسداد بینی در اثر ترشحات یا وضعیت نامناسب، دیستانسیون شکم و زخم مخاط بینی و یا نکروز آن در نوزادان زیر ۱۰۰۰ گرم می‌توان اشاره کرد.

اگر Nasal CPAP با 5cm H_2O کافی نبود باید ونیتلاسیون مکانیکی شروع شود و اندیکاسیونهای آن عبارتند از: Pao_2 کمتر از ۵۰mmHg علیرغم Fio_2 ۱۰۰-۶۰٪، $PaCo_2$ بیشتر از ۶۵mmHg (به جز ABG اول)، اسیدوز متابولیک مقاوم با BE<-۱۰، رتراکشن واضح علیرغم درمان با CPAP و حملات متعدد آپنه و برادی کاردی علیرغم درمان CPAP.

گاهی در اولین ABG بعد از تولد $PaCo_2$ معادل ۹۰-۶۰ مشاهده می‌شود ولی به تدریج در عرض چند ساعت بدون هیچ دخالتی $PaCo_2$ به زیر ۶۰mmHg خواهد رسید (۱۱).

درمان با سورفاکتانت به شکل پروفیلاکتیک و یا درمانی است. در نوع پروفیلاکتیک به همه نوزادان زیر ۳۰ هفته بلافاصله بعد از تولد تزریق می‌شود و شانس پنوموتوراکس، آمفیزم ریه و مرگ و میر را کاهش می‌دهد. ولی از آن جا که در درمان پروفیلاکتیک حدود۵۰٪ از نوزادانی که نیاز به سورفاکتانت نداشته‌اند، تحت درمان قرار گرفته بودند لذا درمان پروفیلاکتیک به خصوص در مواردی که مادر سابقه مصرف کورتیکوستروئید به طریقه صحیح را دارد، توصیه نمی‌شود (۱۲). در حالت درمانی، سورفاکتانت وقتی شروع می‌شود که علایم کلینیکی و یافته‌های رادیولوژیک RDS وجود داشته باشد در حالی که در early rescue therapy در نوزادان نارس که دیسترس تنفسی دارند و درمان با ونتیلاسیون مکانیکی شروع شده است اگر FiO_2 بالاتر از ۴۰٪ و MAP (فشار متوسط راههای هوایی) بیش از ۷ سانتی‌متر باشد، سورفاکتانت تزریق می‌شود و نیازی به انجام رادیوگرافی قبل از تزریق سورفاکتانت نمی‌باشد (۱۲).

مواد و روشها

در این کارآزمایی بالینی نوزادان نارسی که دچار دیسترس تنفسی در ۶ ساعت اول تولد شده و آپگار دقیقه پنجم آنها بالای ۶ بود وارد مطالعه شدند به شرطی که موارد زیر در آنها صدق می‌کرد: طول مدت پارگی کیسه آب زیر ۱۲ ساعت، عدم مصرف آنتی‌بیوتیک در مادر، عدم وجود سابقه تب، لکوسیتوز، عفونت ادراری و مایع آمنیون بدبو در مادر و فقدان آنومالی ماژور و خونریزی داخل بطنی گرید بالای II.

براساس نمونه‌گیری تصادفی نوزادان نارس در هر زمانی از تولد به فاصله ۰ تا ۶ ساعت اول در صورت بروز دیسترس وارد گروه مورد یا شاهد شدند. نوزادانی که بعد از ۶ ساعت دچار دیسترس تنفسی می‌شدند، از مطالعه کنار گذاشته شدند. جامعه مورد بررسی نوزادان نارس زنده متولد شده در بیمارستان آیت اله طالقانی بودند و تعداد نمونه براساس درصد موفقیت مورد انتشار با early Nasal CPAP براساس مطالعات که نیاز به IMV از ۶۸٪ به ۰٪کاهش یافته بود (۵) در هر

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-12-14]

گروه ۲۴ نفر پیش بینی شد که در نهایت در کل ۴۷ نوزاد (۲۵ نوزاد در گروه شاهد و ۲۲ نوزاد در گروه مورد) وارد مطالعه شدند. نمونه‌گیری بصورت مراجعه مستمر صورت گرفت. گروه مورد فقط بر اساس بروز علایم کلینیکی دیسترس تنفسی روی Nasal CPAP قرار گرفته و بعداً ABG و رادیوگرافی ریه به عمل آمد.

در گروه مورد در صورتی که برای نگهداشتن PaO_2 بالای ۵۵mmHg نوزاد نیاز به FiO_2 بالای ۷۰٪ داشت و یا در ABG اسیدوز تنفسی داشت، لوله‌گذاری داخل تراشه انجام می‌شد.

در گروه مورد در صورتی که رادیوگرافی مطابق RDS بوده (تصاویر رتیکولوگرانولو منتشر دو طرفه و یا نمای شیشه مات، وجود تصویر air bronchogram و سایز قلب نرمال) و نوزاد نیاز به FiO_2 بالای ۵۰٪ داشت، آمپول survanta ساخت شرکت ABBOTT به میزان ۴cc/kg از طریق لوله تراشه تزریق و بعد از ونتیلاسیون کوتاه مدت (۴۵–۳۰ دقیقه) و پایدار شدن نوزاد مجدداً روی Nasal CPAP قرار می‌گرفت.

گرافی قفسه سینه ۴ ساعت بعد از تزریق سورفاکتانت و ABG نیم ساعت بعد از تزریق انجام می‌شد.

گروه شاهد تمام شرایط ورود به گروه مورد را داشت ولی در صورت بروز دیسترس تنفسی در فاصله ۶-۰ ساعت اول مطابق درمان استاندارد ابتدا دریافت اکسیژن با hood , CPAP و یا ونتیلاسیون مکانیکی را براساس ABG دریافت کردند. در این گروه ABG و گرافی قفسه سینه انجام شده و در صورتیکه PH کمتر از ۷/۲، PaCO بیشتر از ۶۰mmHg و PaO_2 کمتر از ۵۵mmHg بود و یا آپنه های مکرر روی داده بود درمان با IMV شروع می‌شد.

در نوزادان گروه مورد در صورت کاهش FiO_2 به حد ۳۰٪ Nasal CPAP قطع می‌شد.

داده‌ها پس از جمع‌آوری طبقه‌بندی شده و با استفاده از نرم‌افزار آماری Epi info و آزمونهای آماری t، کای‌دو و آزمون دقیق فیشر تجزیه و تحلیل شدند.

از والدین جهت درمان نوزادان و تزریق سورفاکتانت رضایت گرفته شد و در صورت عدم رضایت والدین نوزاد از مطالعه خارج می‌شد.

یافته‌ها

از ۴۷ نوزاد، ۲۸ نفر (۵۹/۶٪) پسر و ۱۹ نفر (۴۰/۴٪) دختر بودند. در نوزادان تحت بررسی، ۴۰ نوزاد (۸۵/۱٪) تحت سزارین و ۷ نوزاد (۱۴/۹٪) با زایمان طبیعی متولد و متوسط سن حاملگی نوزادان ۲/۶ ±۳۱/۳ هفته بود. وزن متوسط نوزادان ۵۴۰±۱۶۲۱ گرم بود. آپگار دقیقه اول در گروه شاهد ۲±۶/۱ و در گروه مورد ۱/۶±۶/۴ بود. آپگار دقیقه پنجم در گروه شاهد ۱/۲±۸/۲ و در گروه مورد ۰/۹±۸/۲ بود. از نوزادان گروه شاهد فقط ۴ نوزاد (۱۶٪) و در گروه مورد فقط ۳ نوزاد (۱۳/۶٪) مصرف کورتیکوستروئید در مادرشان طی ۴۸-۲۴ ساعت قبل از زایمان گزارش شده بود. در کلیه متغیرهای فوق اختلاف معنی‌داری بین گروه شاهد و مورد نبود.

در گروه شاهد ۲۰ نوزاد (۸۰٪) و در گروه مورد ۸ نوزاد (۳۶/۴٪) نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی پیدا کردند (p=۰/۰۰۶، OR=۰/۱۴). پس نسبت شانس عدم نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی در گروه مورد ۷ برابر گروه شاهد بود.

در گروه شاهد ۱۲ نوزاد (۴۸٪) و در گروه مورد فقط ۲ نوزاد (۹/۱٪) نیاز به تزریق سورفاکتانت پیدا کردند (p=۰/۰۰۹). دو نوزاد در گروه کنترل نیاز به تزریق دو دوز سورفاکتانت پیدا کردند و به بقیه نوزادان مذکور فقط یک دوز سورفاکتانت تزریق شد. نسبت شانس در این حالت ۰/۱ بود، یعنی شانس عدم نیاز گروه مورد به سورفاکتانت ده برابر گروه شاهد می‌باشد. در گروه شاهد ۲ نوزاد (۸٪) و در گروه مورد ۳ نوزاد (۱۳/۶٪) مبتلا به عارضه پنوموتوراکس شدند (p=۰/۴). فقط یک نوزاد در گروه کنترل دچار پنوموتوراکس دو طرفه شد و بقیه یکطرفه بودند. در گروه شاهد طول مدت ونتیلاسیون مکانیکی ۲/۶±۲/۹ روز و در گروه مورد ۱/۳±۰/۶۸ روز بود (p=۰/۰۰۰۹). متوسط مدت زمانی که نوزاد تحت Nasal CPAP قرار گرفت در گروه شاهد ۰/۹±۰/۷ روز و در گروه مورد ۰/۹±۱/۵ روز بود (p=۰/۰۰۲).

طول مدت درمان با اکسیژن در گروه شاهد ۷±۷/۲ روز و در گروه مورد ۳±۴/۶ روز بود (NS). طول مدت بستری در NICU در گروه شاهد ۹/۸±۹/۱ روز و در گروه مورد ۴/۲±۷/۴ روز بود (NS). طول مدت بستری در بیمارستان در گروه شاهد ۹/۸±۹/۶ روز و در گروه مورد ۴/۶±۸/۲ روز بود (NS).

در گروه شاهد ۱۷ نوزاد (۶۸٪) و در گروه مورد ۹ نوزاد (۴۰/۹٪) فوت کردند (p=۰/۰۶). نسبت شانس ۰/۳ بود بنابراین شانس زنده ماندن در نوزادانی که تحت Nasal CPAP پروفیلاکتیک قرار گرفتند سه برابر نوزادانی بود که درمان استاندارد دریافت کردند.

بحث

در این مطالعه نوزادانی که تحت درمان Nasal CPAP زودرس (۶ ساعت اول) قرار گرفتند ۳۶/۴٪ نیاز به ونتیلاسیون

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-12-14]

مکانیکی پیدا کردند و گروه شاهد که به صورت استاندارد درمان شدند، ۸۰٪ نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی پیدا کردندکه اختلاف آنها معنی‌دار بود. همچنین طول مدت ونتیلاسیون مکانیکی در گروه مورد به صورت معنی‌داری کمتر از گروه شاهد بود.

Guerrini و همکاران به کمک این روش توانسته بودند نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی را از ۶۸٪ در گروه شاهد به ۳۰٪ در گروه مورد برسانند که با مطالعه ما تطابق دارد (۵). در بررسی مروری Ho و همکاران نیز مطلب مذکور تائید شده است (۳).

در مطالعه Dani در روز هفتم درمان، گروهی که تحت Nasal CPAP زودرس قرار گرفته بودند هیچ یک انتوبه نبودند ولی گروه شاهد ۴۳٪ انتوبه بودند (۶).

در مطالعه ما نیاز به سورفاکتانت در گروه مورد به طور معنی‌داری کمتر بود (۹۱٪ در مقابل ۴۸٪) و با توجه به اینکه سورفاکتانت داروی گران قیمتی می‌باشد، این موضوع با اهمیت می‌باشد. در مطالعه Dani این روش توانسته بود نیاز به تزریق سورفاکتانت دوز دوم را از ۵۰٪ در گروه شاهد به صفر در گروه مورد برساند (۶).

در مطالعه ما ۶۸٪ نوزادان گروه شاهد و ۴۰/۹٪ نوزادان گروه مورد فوت شدند. پس Nasal CPAP زودرس در حد معنی‌داری مرگ را کاهش داده است و شانس زنده ماندن افرادی که تحت Nasal CPAP پیشگیرانه قرار گرفته‌اند، سه برابر بود. در مطالعه Ho، Nasal CPAP نتوانسته بود میزان مرگ را کاهش دهد ولی در مطالعه Guerrini میزان مرگ کمتر شده بود (۳،۵).

گرچه در مطالعه Dani درمان زودرس با Nasal CPAP توانسته بود مدت بستری در NICU را کاهش دهد ولی در مطالعات ما تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد (۶).

در مطالعه ما بین دو گروه از نظر پنوموتوراکس تفاوتی مشاهده نشد که مطالعه Ho نیز آن را تائید می‌کند ولی مطالعه Dani نشان داد که Nasal CPAP زودرس می‌تواند پنوموتوراکس را کاهش دهد.

مطالعه ما نشان داد با استفاده از Nasal CPAP زودرس می‌توان نیاز به سورفاکتانت، نیاز به ونتیلاسیون مکانیکی و طول مدت آن، همچنین مرگ و میر را در حد معنی‌داری در نوزادان مبتلا به RDS کاهش داد. در این مطالعه نیاز به اکسیژن، میزان پنوموتوراکس، مدت بستری در NICU و بیمارستان کاهش معنی‌داری نیافته بود.

پیشنهاد می‌شود دستگاههای کوچک و ارزان CPAP خریداری و در اختیار مراکزی که NICU و رسپیراتور ندارند، گذاشته شود تا قبل از انتقال به NICU و یا در مواردی که تخت NICU موجود نیست، نوزادان مبتلا به دیسترس تنفسی طی ۶ ساعت اول تحت Nasal CPAP قرار گیرند. به این ترتیب نیاز آنها به ونتیلاسیون مکانیکی و سورفاکتانت کاهش خواهد یافت و از هزینه‌های درمانی و عوارض کاسته خواهد شد.

REFERENCES

1. Courtney SE, Pyon KH, Saslow JG, Arnold GK, Pandit PB, Habib RH. Lung recruitment and breathing pattern during variable versus continuous flow nasal continuous positive airway pressure in prenmature infants: An evaluation of 3 devices. Pediatrics 2001;107(2:):304-8.

2. Gergegory GA, Kitterman JA, Phibbs RH, Tooley WH, Hamilton WK. treatment of the idiopathic respiratory distress syndrome with continuous positive airway pressure. N Engl J Med 1971;284:1333-40.

3. Ho JJ, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Early versus delayed initiation of continuous distending pressure for respiratory distress syndrome in preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2002;2:CD002975.

4. Sandri F, Ancora G, Lansoni A, Taglibu P, Colnaghi M, Ventura ML, et al. Prophylactic nasal continuous positive airway pressure in newborns of 28-31 weeks gestation: multicenter randomized controlled clinical trial. Arch Dis Child Fetal Neonatal 2004;89(5):394-8.

5. Guerrini P, Brusamento S, Rigon F. Nasal CPAP in newborns with birth weight under 1500gr. Acta Biomed Ateno Paramense. 2000;71:447-52.

6. Dani C, Bertini G, Pezzati M, Cecchi A, Caviglioli C, Rubaltelli FF. Early extubation and nasal continuous positive airway pressure after surfactant treatment for respiratory distress syndrome among preterm infants <30 weeks gestation. Pediatrics 2004;113(6):560-3.

7. Lundstrom KE. Early nasal continuous positive airway pressure for preterm neonates: the need for randomized trials. Acta Pediatr 2003;92(10):1124-6.

8. Subramaniam P, Henderson-Smart DJ, Davis PG. Prophylactic CPAP for preventing morbidity and mortality in very preterm infants. Cochrane Database Syst Rev 2005;3:CD001243.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-12-14]

9. Stevens TP, Blennow M, Soll RF. Early surfactant administration with brief ventilation vs. selective surfactant and continued mechanical ventilation for preterm infants with or at risk for RDS. Cochrane Database Syst Rev 2002;2:CD003063.

10. Paramanik A. Respiratory distress syndrome. eMedicine Journal 2006;7(3).

11. Wung TJ, Driscol JM, Epstein RA, Hyman AL. A new device for CPAP by nasal route. Crit Care Med 1975;3(2):76-8.

12. Osborn DA, editor. Surfactant in preterm infants. 1st edition. Royal Prince Alfred Hospital, 2002.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-12-14]