بررسی تأثیر پنتوکسی فیلین در درمان بیماری اسپوندیلیت انکیلوزان در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)

***دکتر فاطمه شیرانی:** استادیار و فوق تخصص روماتولوژی، بخش روماتولوژی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران(*نویسنده مسئول). shiranifa@yahoo.com

دکتر سید مهدی سبط روضاتی: روماتولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی و درمانی اصفهان، اصفهان، ایران.msrowzati@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۸۹/۱۲/۱۴ تاریخ پذیرش: ۹۰/۴/۴

چکیده

زمینه و هدف: اسپوندیلیت انکیلوزان (Ankylosing spondylitis) یکی از انواع اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها با علت نامعلوم می‌باشد که اثرات گسترده روی اسکلت محوری و محیطی دارد. هدف این مطالعه بررسی تأثیر پنتوکسی فیلین روی فعالیت شاخص (Bath Ankylosing Spondylitis Bath= Disease Activity Index) بیماری اسپوندیلیت انکیلوزان در بیماران کنترل نشده مراجعه کننده به کلینیک روماتولوژی بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) می‌باشد.

روش‌کار: این مطالعه به‌صورت آزمایشی(Pilot) روی ۳۰ بیمار اسپوندیلیت انکیلوزانبا ایندکس Bath≥4 بدون توجه به سایرداروهای قبلی بیمار انجام شد. قرص پنتوکسی فیلین ۴۰۰ میلی‌گرم سه بار در روز به بیماران داده شد و بعد از ۶ و ۱۲ هفته ایندکس فعالیت بیماری بررسی شد. تحلیل اطلاعات با آزمون Paired T test انجام شد و p<۰/۰۵ معنی دار تلقی شد.

یافته‌ها: ۳۰ بیمار (۲۶ مرد و ۴ زن) بررسی شدند. متوسط سن آن‌ها ۳۲/۴۲ ± ۸/۱۴ بود. میانگین ایندکس Bath قبل از شروع پنتوکسی فیلین ۱/۱۲±۶/۵۳، بعد از ۶ هفته ۱/۵۸ ±۵/۱۷ و بعد از ۱۲ هفته از شروع درمان ۱/۶۶±۴/۸۸ بود (p<۰/۰۰۰). بین ایندکس Bath قبل از شروع پنتوکسی فیلین و ۱۲ هفته بعد از شروع آن تفاوت آماری معنی دار بود.

نتیجه‌گیری: پنتوکسی فیلین می‌تواند برای اسپوندیلیت انکیلوزان کنترل نشده علیرغم مصرف سایر داروها به کار رود.

کلیدواژه‌ها: اسپوندیلیت انکیلوزان، ایندکس Bath، پنتوکسی فیلین.

مقدمه

اسپوندیلیت انکیلوزان یکی از بیماری‌های گروه اسپوندیلوآرتروپاتی‌ها می‌باشد که مشخصه آن درگیری ستون فقرات گردن، پشتی، کمری و ساکر و ایلیاکها می‌باشد. اسپوندیلیت انکیلوزان یک بیماری التهابی با علت نامعلوم که در دهه دوم و سوم زندگی شروع می‌شود و مردان سه برابر بیشتر از زنان به آن مبتلا می‌شوند. این بیماری شیوع حدود ۰/۲٪ دارد. از آنجایی که بیماری باعث درگیری مفاصل محوری می‌شود، سبب ایجاد محدودیت شدید حرکتی و باعث مشکل در کارهای روزانه بیمار می‌شود. بیشتر بیماران در گروه خفیف تا متوسط از نظر شدت بیماری قرار دارند[۱]. خط اول درمان شامل مصرف داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی(Non-steroidal anti-inflammatory drugs =NSAID'S) و بعد از آن داروهای Anti TNFα = Anti- tumor-necrosis-factor-α می‌باشد[۲]. انواعی از آن که در بازار دارویی موجود است عبارتند از: Enbrel, Infliximab, Adalimumab. مطالعات مختلفی روی انواع آن در اسپوندیلیت انکیلوزان شده است[۳]. البته این داروها بسیار گران و بسیاری از بیماران توانایی خرید آن‌ها را ندارند[۴-۶].

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

جدول شماره۱- موارد شش‌گانه ایندکس Bath

در موارد زیر لطفاً وضعیت خود را با توجه به یک هفته اخیر(گذشته) نشان دهید.

۱- میزان خستگی و احساس ضعف چقدر بوده است؟
۰ ۱ ۲ ۳ ۴ ۵ ۶ ۷ ۸ ۹ ۱۰

۲- چه مقدار درد در ناحیه گردن ، پشت و لگن داشته‌اید؟
۰ ۱ ۲ ۳ ۴ ۵ ۶ ۷ ۸ ۹ ۱۰

۳- چه میزان درد و یا تورم در مفاصل به غیر از ناحیه گردن ، پشت و لگن داشته‌اید ؟
۰ ۱ ۲ ۳ ۴ ۵ ۶ ۷ ۸ ۹ ۱۰

۴- میزان درد و ناراحتی ناشی از لمس یا فشار یک ناحیه چقدر بوده است ؟
۰ ۱ ۲ ۳ ۴ ۵ ۶ ۷ ۸ ۹ ۱۰

۵- شدت خشکی صبحگاهی در زمان بیدار شدن از خواب چقدر بوده است ؟
۰ ۱ ۲ ۳ ۴ ۵ ۶ ۷ ۸ ۹ ۱۰

۶- چقدر خشکی صبحگاهی شما طول کشیده است ؟
۰ ۱ ۲ ۳ ۴ ۵ ۶ ۷ ۸ ۹ ۱۰

پنتوکسی فیلین دارویی‌با قیمت ارزان وخواص ضد TNFα ضعیف است [۷]. این دارو در بیماری‌های زیادی از جمله اختلالات عروقی، نفروپاتی دیابتی، هپاتیت الکلی و زخم‌های وریدی پا بکار می‌رود[۸و۹]. در بیماری‌های روماتیسمی گزارشاتی از مصرف آن در آرتریت روماتوئید، بعضی واسکولیت ها مثل بهجت، وگنر گرانولوماتوزیس و نفریت لوپوسی وجود دارد که همگی نشان گر تأثیر این دارو دراین بیماری‌ها می‌باشد[۱۰-۱۲]. ولی هیچ مطالعه ای از مصرف آن در اسپوندیلیت انکیلوزان نشده است. با توجه به گرانی داروهای آنتیTNFα وخط دوم بودن آن‌ها در درمان اسپوندیلیت انکیلوزان بعد از مصرف NSAID'S تصمیم گرفتیم از پنتوکسی فیلین که اثرات ضد TNFαدارد، دراین بیماران استفاده کنیم.

روش کار

مطالعه از نوع مداخله‌گر بوده و در درمانگاه بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) به صورت Pilot روی ۳۰ بیمار اسپوندیلیت انکیلوزان انجام شد.

همه بیماران اسپوندیلیت انکیلوزان که BASD AI (Bath Ankylosing Spondylitis Index) آن‌ها بیشتر از ۴ بود،(که نشانه فعالیت بیماری است) وارد مطالعه و به برنامه درمانی آن‌ها پنتوکسی فیلین اضافه شد. درمان قبلی بیماران شامل NSAID's سولفاسالازین و یا عدم مصرف دارویی بود. با ورود بیماران به مطالعه، داروهای قبلی آن‌ها تغییری نمی‌کرد. ایندکس Bath شامل ۶ مورد است که هر مورد از ۱ تا ۱۰ نمره می‌گیرد. البته نمره مربوط به گزینه ۵ و ۶ که در ارتباط با خشکی صبحگاهی است، با هم جمع و معدل گیری می‌شود. جمعاً کل نمره بر ۵ تقسیم و شاخص Bath معلوم می‌گردد. پرسشنامه ایندکس Bath درجدول شماره یک آمده است.

با همه بیماران صحبت می‌شد و همه آن‌ها فرم رضایت نامه را پر می‌کردند. داروی پنتوکسی فیلین به صورت قرص (Caplet) ۴۰۰ میلی‌گرمی از شرکتAPO کانادا تهیه شده و روزانه سه عدد به بیماران داده می‌شد. بیماران ۱۲ هفته دارو را مصرف می‌کردند و ایندکس Bath در هفته صفر، ۶ و ۱۲ محاسبه می‌شد. تجزیه و تحلیل آماری با کمک برنامه SPSS و آزمون Paired T test انجام می‌شد.

یافته‌ها

میانگین سنی بیماران ۸/۱۴ ± ۳۲/۴۲ سال بود و میانگین مدت بیماری ۶/۰۱ ± ۷/۹۶ سال بود. ۸۶/۷٪(۲۶ نفر) مرد و ۱۳/۲٪(۴ نفر) زن بودند. میانگین BASDAI در نوبت ۰، ۶ و ۱۲ هفته در جدول شماره ۲ آمده است. چون برنامه قبلی بیمارتغییری نمی‌کرد، جزئیات نیامده است.

قبل از شروع درمان ایندکس Bath ۱/۷۳± ۶/۵۳

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

جدول شماره ۲- میانگین میزان BASDAI قبل از شروع درمان، ۶ هفته و ۱۲ بعد از شروع

	میانگین	انحراف معیار	P value
قبل از شروع	۶/۷۳	۱/۷۲	–
۶ هفته بعد از شروع	۵/۱۷	۱/۵۸	۰/۰۰۰
۱۲ هفته بعد از شروع	۴/۸۸	۱/۶۶	۰/۰۰۲

در هفته ششم ۱/۵۸±۵/۱۷ و در هفته ۱۲، ۱/۶۶±۴/۸۸ بود که بر اساس آزمون Paired T test اندکس Bath از زمان شروع تا هفته ششم معنی‌دار بود و از نرمال صفر تا ۱۲ هفته هم P منفی دار بود (p=۰/۰۰۲). همینطور مقایسه P هفته ۶ و ۱۲ نیز معنی دار بود. دارو در هر ۳۰ نفر به خوبی تحمل شد و هیچ مورد از قطع دارو و خارج شدن از مطالعه نداشتیم.

بحث و نتیجه‌گیری

TNF- α در پاتوژنز بیماری اسپوندیلیت انکیلوزان نقش مهمی دارد. داروهای ضدTNF به عنوان درمان مهم بعد از داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی در این بیماری به کار می‌رود. انواع این داروها از جمله ETANERCEPT, INFLIXIMAB, ADALIMUMAB در درمان این بیماری مصرف شده است [۴-۶].پنتوکسی فیلین به عنوان یک داروی ارزان قیمت با خواص آنتی TNFα شناخته شده است[۷]. این دارو در بیماری‌های مختلفی که در پاتوژنز آن‌ها TNFα دخیل است، به کار رفته است. مکانیسم عمل دقیق دارو مشخص نیست، ولی با افزایش انعطاف پذیری گلبول‌های قرمز، کاهش چسبندگی پلاکت‌ها و بهبود جریان خون عمل می‌کند. پنتوکسی فیلین با دوز ۴۰۰ میلی گرم سه بار در روز بکار می‌رود. در بیماران سالخورده، مشکلات کلیوی و کبدی، انفارکتوس حاد قلبی و مغزی و خونریزی چشمی احتیاط مصرف دارد. اثر دارو بعد از ۸ هفته ایجاد شده و عوارض مثل تهوع – استفراغ، ترمبوسیتوپنی و آریتمی قلبی دارد[۱۳]. این دارو در بیماری‌های روماتیسمی مانند لوپوس، واسکولیت و آرتریت روماتوئید به کار رفته است. در بیماری‌های غیر روماتیسمی مثل نفروپاتی دیابتی، بیماری‌های عروق محیطی (شریانی و وریدی)، ترومبوز شنت در بیماران همودیالیز، شوک سپتیک، سندرم سیکل سل و هپاتیت الکی مصرف شده است[۸و۹] . در ایسکمی عروق چشمی (AION) در یک مطالعه به کار رفته و نتایج خوبی داشته است[۱۴]. در بیماری‌های روماتیسمی زیادی مصرف شده، به‌طوری‌که در تحقیقی به عنوان آنتی TNFα ارزان قیمت از آن یاد شده است[۷]. در بیماری بهجت که TNFα در پاتوژنز آن نقش دارد، به کار رفته است از جمله در ضایعات پوستی و ضایعات گوارشی بهجت مصرف شده است[۱۵-۱۷]. در یک مطالعه مصرف پنتوکسی فیلین باعث کاهش علایم واسکولیت لیودوئید پوستی شده است و در سایر واسکولیت‌ها مثل وگنر گرانولوماتوزیس و لکوسیتوکلاستیک واسکولیت مصرف شده است[۱۱،۱۸و۱۹].

در بیماران با پروتئینوری شدید ناشی از لوپوس مصرف شده است. از جمله در یک مطالعه در ۱۱ بیمار با لوپوس مقاوم به درمان‌های معمول،که بیش از ۶ ماه پروتئینوری بیش از ۶ گرم داشته‌اند و به درمان‌هایی مثل استروئید و سیتوتوکسیک‌ها جواب نداده‌اند، مصرف روزانه ۸۰۰-۱۶۰۰ میلی‌گرم پنتوکسی فیلین، باعث کاهش معنادار پروتئینوری (p=۰/۰۰۳) شده است[۱۲].در مطالعه دیگری، در لوپوس اطفال باعث کاهش پروتئینوری با P=۰/۰۰۱۲ شده است[۲۰]. در تحقیق چن و همکاران، یک خانم ۲۴ ساله با لوپوس که به علت نارسایی کلیه تحت درمان همودیالیز بوده و به علت MRI با تزریق گادلینیوم دچار نفروژنیک سیستمیک فیبروزیس شده بود، مصرف پنتوکسی فیلین باعث بهبود علایم سفتی پوست وی شد[۲۱]. چندین مطالعه از مصرف پنتوکسی فیلین در بیماران آرتریت روماتوئید وجود دارد که البته همه آن‌ها تا قبل از تولید داروهای آنتی TNFα جدید مثل (Enbrel, Infliximab, Adalimumab)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

می‌باشند. در یک بیمار ۶۴ ساله مبتلا به آرتریت روماتوئید مصرف پنتوکسی فیلین باعث بهبود علایم مفصلی شده و با ختم دارو علایم مجدداً تشدید پیدا کرده است[۲۲].

در مطالعه دیگری از ۲۱ بیمار با آرتریت روماتوئید فعال، مصرف ۱۲۰۰ میلی گرم روزانه پنتوکسی فیلین به مدت ۱ ماه باعث بهبود چشمگیر علایم مفصلی بیماران شده است[۲۳]. در تحقیقی دیگر، مصرف روزانه ۱۲۰۰ میلی گرم پنتوکسی فیلین به همراه ۱۰۰ میلی گرم روزانه تالیدومید در ۱۲ بیمار آرتریت روماتوئید فعال، به مدت ۱۲ هفته باعث بهبود علایم مفصلی شده است[۲۴]. در مطالعه ای در ۱۹ بیمار آرتریت روماتوئید ۳ ماه مصرف پنتوکسی فیلین باعث کاهش ESR و تعداد مفاصل متورم و دردناک بیماران با $p<0/05$ شده است[۲۵]. متأسفانه در بررسی مقالات و متون هیچ مقاله ای از مصرف پنتوکسی فیلین در گروه اسپوندیلوآرتروپاتی از جمله اسپوندیلیت انکیلوزان پیدا نکردیم، که البته این مسئله باعث تعجب است زیرا بعد از مصرف NSAID'S خط دوم درمان اسپوندیلیت انکیلوزان مصرف داروی آنتی TNFα می‌باشد،که البته گران بودن این داروها (حداقل ۱ میلیون تومان هزینه در ماه) و در دسترس بودن پنتوکسی فیلین با خواص آنتیTNFα باعث شد که ما این مطالعه را انجام دهیم. در این مطالعه همان طور که در جدول شماره ۲ آمده است، ایندکسBath بعد از ۶ هفته و ۱۲ هفته به صورت معنی دار کاهش یافته،که نشانه تأثیر دارو دراین بیماری می‌باشد. البته سایر ایندکس‌های فعالیت بیماری مثل ESR, CRP بررسی نشد. هرچند در منابع ذکرشده که میزان فعالیت بیماری اسپوندیلیت انکیلوزان با ایندکس‌های التهابی به صورت خطی نیست[۱]. خوشبختانه هیچ بیماری از مطالعه خارج نشد که این موضوع نشانگر تحمل خوب داروی پنتوکسی فیلین در بیماران است . ازاشکالات مطالعه می‌توان به تعداد کم بیماران و نداشتن گروه کنترل و عدم چک کردن سایر معیارهای فعالیت بیماری مثل ایندکس‌های التهابی و یکسان نبودن برنامه درمانی همه بیماران اشاره کرد. توصیه می‌شود که درآینده این مطالعه با تعداد بیش‌ترحجم نمونه و رعایت مسائل ذکرشده در بیماران اسپوندیلیت انکیلوزان انجام شود.

تقدیر و تشکر

این مقاله حاصل پایان نامه دکترسید مهدی سبط روضاتی در مقطع دکترای تخصصی به راهنمایی دکتر فاطمه شیرانی در سال ۱۳۸۷ و کد ۵۰۳/پ می‌باشد که با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی تهران اجرا شده است.

منابع

1. Toussirot E. Late-onset ankylosing spondylitis and spondyloarthritis: an update on clinical manifestation, differential diagnosis pharmalogical therapies.drugs Aging. 2010 .jul 1.27(7):523-31.
2. Braun J, Pham T, Sieper J, Davis J. International ASAS consensus statement for the use of anti-tumor necrosis factor agents in patients with ankylosing spondylitis. Ann Rheum Dis .2003.62:817-824.
3. Heldmann F, DybowskiF.Update on biologic therapy in the management of Axial Spondyloarthritis. CurrRheumatol Rep. 2010. jul 28:11-21.
4. Neilson AR, SieperJ, Deeg M. cost-effectiveness of etanercept in patients with severe ankylosis spondylitis in Germany. Rheumatology (oxford). 2010 .Jul. 26:15-19.
5. Braliakos X, Braun J. Anti-TNF- Alpha therapy with Infliximab in spondylarthritis. Expert rev clinImmonol. 2010 .Jun. 6(1) 9-19.
6. Habel H. Adalimumab reduces spinal symptoms in active ankylosing spondylitis: clinical and magnetic resonance imaging results of a fifty two-week open-label trial. Arthritis Rheum .2006.54:678.
7. Koenig M, Cathe'bras P, Guy C, Rousset H. Pentoxifylline: a cheap substitute for anti-TNF alpha agents?. Rev Med interne. 2006.27(5):400-5.
8. Jull A, Arroll B, Parag V, Waters J. Pentoxifylline for treating venous leg ulcers. Covhrane Database Syst .Rev 2007.CD001733.
9. akriviadis E, Botla R, Briggs W. Pentoxifylline improves short-term survival in server acute alcoholic hepatitis. Gastroenterology 2000. 119:1637.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

10. Liung GC, Chang EM. Pentoxifylline use for behcet's disease. The result of a survey among rheumatologist in North America. Adv Exp med Biol.2002.518:591-4.
11. Gross WL. New developments in the treatment of systemic vasculitis. CurrOpinRheumatol 1994.6(1):11-9.
12. Galindo-Rodri'guez G, Bustamante R, Esquivel-Nava G, Salazar-Exaire D, Vela-Ojeda J. Pentoxifylline in the treatment of refractory nephrotic syndrome secondary to lupus nephritis. J Rheumatol 2003.30(11):2382-4.
13. Anaya JM, Espinaza LR. Phospho–diesteraseln hibitor Pentoxifylline: an anti inflammatory immunomodulatory drug potentially useful in some rheumatic disease. J Rheumatol 1995 22(4):5-9.
14. Bose's, Mok AC, fallon JH. Three-month change in cerebral glucose metabolism in patients with non arteritic ischemic optic neuropathy Arch clinExpophtalmol. 2006. Aug .244(8):1052-5.
15. Oliveira-Soares R. Freitas JP. Treatment with Pentoxifylline in Behcet's disease. J EurAcadDermatolvenereol(JEADV) .2002. mar.16(2):181-2.
16. Hisanatsu T, kishikawa H. Combination therapy including Pentoxifylline for entro-behcet's diseases. Bull Tokyo Demoll 2001 42(3):169-76.
17. Lin p Lian G. Behcet's disease: recommendation for clinical management of mucocutaneus legions. J clinic Rheumatol. 2006. Dec.6:282-6.
18. Lee SS, Any P, Tan SH. Clinical profile and treatment outome of livedoidvasculitis: a case series. Ann Acad med Singapore 2003, Nov, 32(6):835-9.
19. KaklamaniVG.Kaklomanis PQ. Treatment of Behcet'sdieases. An update, semnin Arthritis Rheum. 2001. 30(5):299-312.
20. Va'zquezGarc'ia MJ, Vargas Cama'no ME, Olalda Carmona R. Use of Pentoxifylline in pediatric patients with grade IV (OMS) lupus nephropathy who have received multiple treatments. Rev AlergMex 2000.47(3):109-14.
21. Chen W, Huang SL, Huang CS, Tsai MC, Lai HM. Nephrogenic systemic fibrosis in advanced chronic kidney disease: a single hospital's experience in Taiwan. Eur J Dermatol 2009. 19(1):44-9.
22. Ishii O, Yamada H, Ohya S, Moriuchi E, Kase C, Ichikawa Y. Remission induction after Pentoxifylline treatment in a patient with rheumatoid arthritis. Reumachi. 1997.37(6):810-5.
23. Dubost JJ, Soubrier M, Ristori JM, Beaujon G, Oualid T. An open study of the anti-TNF alpha agent Pentoxifylline in the treatment of rheumatoid arthritis. Rev Rhum Engl Ed 1997. 64(12):789-93.
24. Huizinga TW, DiJkmans BA. An open study of Pentoxifylline and thalidomide as adjuvant
25. therapy in the treatment of rheumatoid arthritis.Ann rheum Dis .1995. Nov.55(11):833-6.
26. Maksymowych WP, Avina-zubieta A. An open study of Pentoxifylline in the treatment of severe refrectory rheumatoid Arthritis: J Rheumatol. 1995 Apr.24(4):625-9.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

Original Article

Evaluation of pentoxifylline effect in treatment of ankylosis spondylitis patients referred to Rasool-e- Akram Hospital

***Fatemeh Shirani, MD.** Assistant Professor of Rheumatology, Hazrat Rasool-e-Akram Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). shiranifa@yahoo.com
Seyed Mehdi Sebt Rozati, MD. Rheumatologist, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran. msrowzati@yahoo.com

Abstract

Background: Ankylosing spondylitis (AS) is a spondyloarthropathy of unknown etiology, with widespread effect on axial and peripheral skeleton. The aim of this study was determination of pentoxifylline effect on Bath Ankylosing spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) of uncontrolled AS patients in Rasool-e-Akram Hospital Rheumatology Clinic.

Methods: This pilot study was performed on 30 patients with ankylosis spondylitis with BASDAI ≥ 4 ignoring their previous medical treatments. The patients received Pentoxifylline tablets 400 mg TDS and then evaluated 6 and 12 weeks after the treatment. Data were analyzed by Paired T test and $p<0.05$ was considered to be significant.

Results: 30 patients (26 males (86.7%), 4 females (13.3%)) with ankylosing spondylitis were evaluated. Mean age of patients was 32.42±8.14. Mean ± standard deviation of BASDAI was 6.53±1.72 prior to the treatment, which decreased to 5.17±1.58 after 6 weeks and 4.88±1.66 after 12 weeks of treatment (p=0/000). The differences of BASDAI before and after treatment with pentoxifylline were significant.

Conclusion: Pentoxifylline can be advised for uncontrolled AS patients regardless of current or previous treatment.

Keywords: Analyzing spondylitis, BASDAI (Bath Ankylosing spondylitis Disease activity index), Pentoxifylline.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]