هیپرکاپنی و هیپوکسمی اختیاری در نوزادان

دکتر کریم پورستار بجه میر: متخصص کودکان و نوزادان، دپارتمان اطفال، بیمارستان امیر مازندرانی، ساری، ایران، k.poorsattar@gmail.com
***آرش پورستار بجه میر:** دانشجوی دندانپزشکی، دانشکده دندانپزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران. (* نویسنده مسئول). arashpoorsattar@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۰/۱۰/۲۷ تاریخ پذیرش: ۹۱/۳/۲۰

چکیده
استراتژی کنونی محافظت از ریه درجاتی از هیپرکاپنی (Hypercapnia) و هیپوکسی (Hypoxia) می باشد. هیپرکاپنی و هیپوکسی اختیاری می تواند عوارض ناشی تهویه مکانیکی در نوزادان را کاهش دهد. اتخاذ این رویکرد با شناخت کامل از اثرات بیوپاتولوژیک (Biopathologic) هیپرکاپنی و هیپوکسی می تواند از صدمات مکانیکی و سندرم های نشت هوا جلوگیری کرده و باعث محافظت از ریه و کاهش آسیب های التهابی، آبشار سیتوکین (Inflammatory Cascade) و پروستاگلاندین ها (Prostaglandins) در حضور اندوتوکسین (Endotoxins)، سلول های التهابی و باکتری گردد. هم چنین اختیار کردن مقادیر نرمال در برابر مقادیر فوق نرمال اکسیژن با کاهش سمیت اکسیژن می تواند از بیماری های وابسته به رادیکال های آزاد اکسیژن نظیر زجر تنفسی [Respiratory Distress Syndrome (RDS)] و دیسپلازی برونکوپولمونر [BronchoPulmonary Dysplasia (BPD)] در نوزادان جلوگیری کند.

کلیدواژه‌ها: تهویه مکانیکی، نوزاد، اکسیژن، هیپرکاپنی اختیاری، هیپوکسمی اختیاری.

مقدمه

استراتژی های مراقبت از ریه

همگام با پیشرفت وسیع در طب نوزادان در چند دهه اخیر، به خصوص در کشورهای در حال توسعه، شاهد افزایش میزان بقا حتی در نوزادان بسیار نارس هستیم. گرچه آمارهای نوزادان نجات یافته نارس نوید بخش است، لیکن عوارض نارسی و مشکلات همراه با دستگاه‌های تهویه مکانیکی که به ناچار بسیاری از نوزادان نارس از آن متاثرند، نقطه عطفی است جهت بازنگری بسیاری از برنامه‌های بهداشتی مخصوص پایش جنین و نوزاد در ایران (۱).

استراتژی های مراقبت از ریه (Lung Protective Strategies) از دوران جنینی آغاز شده، از لحظه تولد شکل منسجم تری به خود گرفته و تا زمان ترخیص همراه و همگام با نوزاد یا شیر خوار مبتلا به دیسپلازی برونکوپولمونر [(Bronchopulmonary Dysplasia (BPD)] یا بیماری مزمن ریوی [(CLD) Chronic Lung Disease] خواهد بود که در جهت کاهش عوارض نامطلوب ناشی از نارس بودن و بهره‌گیری از تهویه کمکی برای افزایش شانس بقا به هر میزان می باشد. این استراتژی‌ها از رویکرد اداره جنین در داخل رحم در معرض عفونت یا پارگی زودرس پرده آمنیوتیکی [(PROM) Premature Rupture of Membrane]، نخستین تنفس‌های حمایت شده نوزاد در داخل اتاق زایمان، درمان با سورفکتانت (Surfactant) و [(CPAP) Continuous Pressure Airway Positive] بینی، متدهای تهویه مکانیکی با روش‌های متفاوت به خصوص تهویه آغاز شده توسط بیمار [Patient Triggered Ventilation (PTV)] تا استفاده از نیتریک اکساید استنشاقی (Inhale Nitric Oxide) و اکسیژناسیون غشایی برون پیکری [Extra Corporeal Membrane Oxygenation (ECMO)] طیف وسیعی را شامل می‌شود (۲). در این قسمت به بررسی کاربردها و اثرات فیزیولوژیک و پاتولوژیک یکی از متدهای خاص تهویه به نام Gentle Ventilation به عنوان یکی از روش‌های محافظت کننده ریه پرداخته می‌شود.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

هیپرکاپنی و هیپوکسی اختیاری

نظریه محافظت از ریه نوزاد، با تعداد تنفس نسبتاً پائین با قبول مقادیر بالاتر از نرمال (Gentle Ventilation) $Paco_2$=60-70mmHg در اواسط دهه ۹۰ مطرح شد (۳). در آن زمان معتقد بودند تا با جلوگیری از فشارهای بالا حین تهویه نوزادان از اعمال فشار زیاد از آسیب های ناشی از ونتیلاتور (Ventilator) می‌توان کاست و شاهد عوارض کمتر نظیر BPD بود . به طور کلی آسیب‌های ناشی از ونتیلاتور به ۴ دسته تقسیم می‌شوند:

۱- Barotrauma که ناشی از اعمال فشار بالای راه های هوایی است.

۲- Valutrauma که در واقع آسیب‌های ناشی از مجموعه حجم پایان دمی بالا (Pressure Distending) یا (Maximum Stretch) گسترش حداکثر و گسترش حجمی Tidal (Tidal volume) Stretch است.

۳- Biotrauma یا Atelectotrauma که ناشی از کلاپس (Collapse) و بازسازی مجدد و مکرر آلوئول ها (Alveola) در پایان بازدم بوده و

۴- Rheotrauma یا آسیب ناشی از جریان هوای رانده شده به درون راه های هوایی نوزاد است(۴و۵).

در مورد باروتروما می‌توان با محدودیت حداکثر فشار اعمال شده در ونتیلاتورهای با محدودیت فشار و چرخه زمانی [Time Cycled Pressure Limited (TCPL)] برای حصول حرکات قفسه سینه از آسیب های فشاری کاست، در حالی که با مقدار کافی فشار مثبت انتهای بازدم [(PEEP) Positive End Expiratory Pressure] از بیوتروما جلوگیری می‌شود (۶) .مقدار مطلوب PEEP با تیتراسیون میزان آن همراه با پایش هم زمان گازهای خون شریانی و گراف‌های(Graph) تنفسی (PEEP، 2cm بالاتر از حد inflation پائینی در لوپ حجمی – فشاری تنظیم شود) حاصل می‌شود(۷).

آسیب‌های ناشی از باز و بسته شدن مکرر آلوئول‌های آتلکتاتیک (Atelectatic) منجر به یک آبشار التهابی بسیار خطرناک شده که با افزایش میزان اینترلوکین‌های (Interleukin) التهابی نظیر IL 1و8 قادر به فراخوانی سلول‌های التهابی وعبور اندوتوکسین‌ها و باکتری‌ها از سد آلوئولی – مویرگی، دربرگیری سراسر بدن و ایجاد فاز التهابی عمومی می‌گردد (۸-۱۰).

آسیب‌های ناشی از جریان کمتر مورد توجه هستند. آزمایش‌گر قادر است تا با ارائه جریان در محدوده ۲-۸ برابر تهویه دقیقه‌ای نوزاد (VEo= f*Vt) از عوارض ناشی از جریان غیر طبیعی و توربولانت (Turbulent) ایجاد شده، پیشگیری کند. در مورد تروماهای حجمی به عنوان برجسته ترین و پرخطرترین نوع آسیب ریوی ناشی از ونتیلاتور(VILI= Ventilator Induced Lung Injury) باید گفت که مهم‌ترین آسیب شناخته شده به دنبال اتساع بیش از حد، پارگی آلوئول‌ها و در پی آن حضور هوادر فضاهای خارج آلوئولی نظیر پریکارد (Pneumo-Pericardium)، مدیاستن (Pneumo-mediastinum)،پلور(Pneumothorax) زیر جلد (Subcutaneous Emphysema) و عروق (Air Emboli) می‌باشد(۴). این خطر بستگی به شدت و میزان دیستاسیون آلوئولی دارد. حجم مطلوب حجم جاری (Vt) جهت جلوگیری از آسیب ریوی ناشی از ونتیلاتور [(VILI)]، کمترین حجمی است که می تواند PH را حداقل در محدوده ۷/۲۰-۷/۱۵ با کسب آزادانه مقادیر نسبتاً بالای Paco2 تا محدوده ۵۵ mmHg حفظ کند. این میزان معمولاً محدوده ۴-۶ /cckg می باشد (۴).

پیش از این بیشترین آسیب ریه و سندرم‌های نشت هوا را مرتبط با، باروتروما می‌دانستند. بسیاری از مطالعات حیوانی نشان داده اند که حجم جاری پائین (Tidal Volume= Vt) حتی در ترکیب با فشار بالا آسیب جزئی ایجاد کرده، در صورتی که Vt بالا بدون توجه به بالا یا پائین بودن مقادیر فشار می تواند آسیب‌های التهابی ایجاد کند. محققین علائم آسیب های ریوی نظیر ادم پولمونر (Edema Pulmonar)، آسیب اپیتیالی (Epithelial) و غشای هیالین را در گروه Chest-strapping (حجم جاری کم، حداکثر فشار بالا) نسبت به گروه‌های Iron lung (حجم جاری بالا،

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

حداکثر فشار پائین) و گروه تهویه معمول (حجم جاری بالا، حداکثر فشاربالا) مقایسه کردند و به این نتیجه رسیدند که گروه اول آسیب‌های کمتری به ریه وارد کرده و در حال حاضر Valutrauma به عنوان مهم‌ترین عامل آسیب ریوی و نیز حجم پایان دمی Maximum) (Stretch به عنوان مهم ترین شاخص پیشگویی کننده آسیب ریوی است (۱۱و۱۲).

هدف اصلی در تهویه هیپرکاپنک اختیاری، تغییرات ونتیلاتور به نحوی است که از اتساع بیش از حد ریه ها، با کسب مقادیر بالاتر از نرمال Paco2 و عواقب نظیر ترومای حجمی – فشاری جلوگیری کند. اسیدوز (Acidosis) تنفسی ناشی از آن گرچه همراه با معایب و محاسنی است ولی از اهداف اصلی نیست (۶). در هیپوکسی اختیاری، دیگر استراتژی محافظت از ریه، سعی بر این است تا با تامین سطحی از انتقال اکسیژن از هیپوکسی بافتی جلوگیری کند، ضمن اینکه از اثرات سمی اکسیژن مکمل بکاهد(۷).

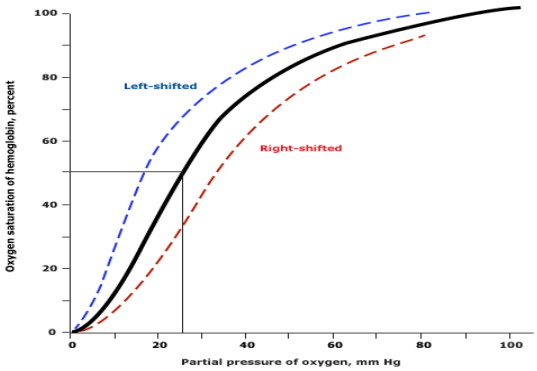
اثرات فیزیوپاتولوژیک هیپر کاپنی

اهداف اصلی در هیپر کاپنی اختیاری جلوگیری از اتساع بیش از حد آلوئول‌هاست تا کسب مقادیر ایده آل در ABG (Arterial Blood Gas).

بسیاری از تظاهرات هیپر کاپنی مشاهده شده در بزرگسالان نظیر آژیتاسیون (Agitation)، سر درد و ... در نوزادان قابل بررسی نیست. بنابراین پایش دقیق مقادیر CO_2 خونی حین اعمال این رویکرد بسیار حائز اهمیت است. پیشنهاد شده است $Paco_2$ <10mm Hg/h به صورت تدریجی افزایش یابد و فراتر از ۸۰ mmHg نرود (۱۳). نشان داده شده است که مقادیر ۶۵-۵۵mmHg در نوزادان نارس تر چندان اثرات مطلوبی را آشکار نمی سازد و باید سعی شود در کمتر از ۲۴ ساعت هیپر کاپنی به تدریج کاسته شود (۱۴).

کنترل دقیق حجم و فشار از نخستین تنفس‌های نوزاد که در اتاق زایمان با دستگاه حمایت می‌شود، می‌بایست مد نظر باشد، چرا که در ریه‌های نارس با مقدار ناکافی سورفکتانت، حتی ۶ تنفس با ارائه نامحافظه کارانه ۳۵-۴۰ cm^3/kg حجم‌های تنفسی، می‌تواند کمپلیانس (Compliance) یا حجم‌پذیری ریه را کاهش دهد (۱۵). از اثرات سیستمیک هیپرکاپنی می‌توان به اثرات تنفسی (افزایش کار تنفس، کمک به جدا سازی از دستگاه)، قلبی-عروقی (افزایش برون ده قلبی، After load Preload کاهش یافته، افزایش ضربان قلب، افزایش مقاومت عروق ریوی و خط نارسایی قلب راست)، مغزی (بهم خوردن خود تنظیمی جریان مغز، افزایش جریان مغز و خطر خونریزی داخل بطنی Intra Ventricular Hemorrage (IVH)، کلیوی (انقباض عروق کلیوی و کاهش میزان فیلتراسیون گلومرولی Glomerular Filtration Rate (GFR) و متابولیک (هیپوکالمی آزاد سازی کاتاکول آمین‌ها) اشاره کرد (۱۶-۱۹). در مورد بسیاری از اثرات فیزیولوژیک هیپر کاپنی تناقض وجود دارد، به عنوان مثال هیپر کاپنی از طرفی می تواند با افزایش Drive تنفسی، جداسازی را تسهیل کند، از طرف دیگر می‌تواند نیاز به تسکین را افزایش دهد و جدا سازی را به تاخیر بیندازد (۲۰و۲۱). با اعمال هیپرکاپنی و افزایش مقاومت عروق ریوی، خون به سمت آلوئول‌های بازتر می رود و نسبت(V/Q) [تهویه /پرفیوژن (Perfusion) /V] بهبود می یابد، در حالی که تعداد تام شانت (Shunt) راست به چپ به میزان متوسطی افزایش می یابد (۲۲و۲۳). اسیدوز هیپرکاپنیک مانع از فعال شدن فاکتور هسته‌ای (NF-KB) شده، تولید مولکول‌های اتصال دهنده را کاهش داده و با سرکوب تولید اینترلوکین‌های التهابی نظیر IL 8،1 از تهاجم نوتروفیل‌ها به ریه می‌کاهد (۱۰و۲۴). علاوه بر این اسیدوز هیپرکاپنیک در PH اسیدی، فعال‌سازی ماکروفاژها در حضور لیپوپلی ساکارید باکتری ها و واکنش‌های اکسیدانی و تولید سوپراکسید را تخفیف می‌دهد و این گونه ریه در حضور عوامل عفونی محافظت می شود (اثرات ضد التهابی). در حضور هیپرکاپنی، منحنی انفکاک اکسی هموگلوبین به سمت راست جا به جایی(Shift) پیدا کرده و آزاد سازی اکسیژن در بافت‌ها و گردش خون عروق ریز تسهیل می‌شود (نمودار ۱) (۲۵و۲۶). یکی دیگر از مهم ترین اثرات سودمند

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]



نمودار ۱- منحنی انفکاک اکسی هموگلوبین طبیعی، برای هموگلوبین (Hemoglobin) بالغین به صورت خط مشکی نمایش داده شده است. توجه کنید که HB در فشار نسبی ۲۷ mmHg ، ۵۰٪ اشباع می شود. (PSo2=27mmHg) و در فشار نسبی ۱۰۰ mmHg اکسیژن ،صدر صد اشباع می شود . شیفت به چپ (خط آبی : افزایش تمایل اتصال به اکسیژن) و شیفت به راست (خط قرمز :کاهش تمایل اتصال به اکسیژن و افزایش تمایل به آزاد سازی محیطی) نشان داده است. تاثیر جا به جایی به راست یا چپ به خصوص در فشارهای نسبی پائین خود را نشان می دهد. همان طوری که در نمودار آورده شده است با شیفت به راست در فشار mmHg ۲۷، Hb می تواند تا ۷۰٪ اکسیژن متصل به آن را حمل کند، در حالی که با جا به جایی به چپ این مقدار فقط ۳۵٪ است. مقادیر بالای هموگلوبین جنینی (HbF) این منحنی را به سمت چپ شیفت می دهد.

هیپرکاپنی اختیاری، کاهش موارد ناخواسته هیپوکپنی است که عوارض شدید مغزی نظیر لکومالاسی اطراف بطنی PVL (Periventricualr Leukomalacia) و فلج مغزی به دنبال دارد. گرچه هر دو هیپر کاپنی و هیپوکاپنی با افزایش احتمال BPD همراه هستند، شاید نوسانات شدید و متعدد $Paco_2$ از هردوی این مواردمهم تر باشد (۲۷و۲۸).

هیپوکسی اختیاری به عنوان استراتژی محافظت کننده ریه

ایده هیپوکسی اختیاری از آن جا شکل می گیرد که در بسیاری از موارد حفظ مقدار اکسیژناسیون(Oxygenation) شریانی مطلوب(Satisfactory) (Sao2>95%) بدون اعمال مقادیر بالای درصد اکسیژن هوای استنشاقی [Fraction of Inspired Oxygen (FIO_2)] و PEEP امکان پذیر نیست و آسیب‌های ناشی از ونتیلاتور اجتناب ناپذیر است. در واقع هیپوکسی اختیاری بیشتر بر اکسیژناسیون بافتی کافی (Adequate) تمرکز دارد تا بر اکسیژناسیون شریانی، چرا که در حضور محتوی اکسیژن شریانی کافی، اکسیژن‌رسانی بافتی کافی تضمین نمی‌گردد (۲۹و۳۰). از انواع هیپوکسی بافتی می‌توان به کاهش برون ده قلبی (Ischemic hypoxia)، کاهش هموگلوبین (Anemic hypoxia) کاهش اشباع اکسیژن (Hypoxic hypoxia) یا اشکال در قدرت دریافت اکسیژن بافت (Cytopathic hypoxia) اشاره کرد. حمل اکسیژن به بافت متاثر از برون ده قلبی محتوی اکسیژن خون شریانی است(۳۱).

$$Do_2\,(ml/min) = 10 * \text{Cardiac output (L/min)} * Cao_2$$

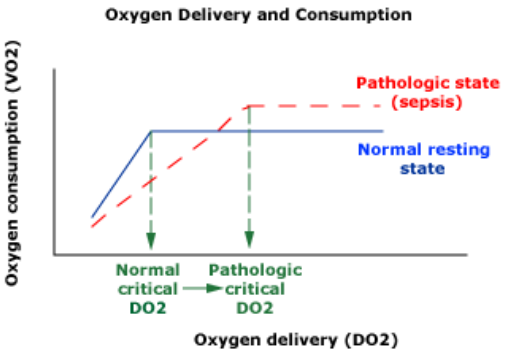
$$Cao_2 = (1.34 * \text{hemoglobin} * Sao_2) + (Pao_2 * 0.003)$$

که در آن ۱/۳۴ مقداری از اکسیژن (به میلی لیتر) است که توسط 1gr هموگلوبین حمل می شود و Pao2 فشار نسبی اکسیژن شریانی و ۰/۰۰۳ درصد محلولیت اکسیژن در پلاسما است. در حضور آنمی(Anemia) یا هیپوکسی به خرج افزایش برون ده قلبی می‌توان اکسیژناسیون بافتی را حفظ کرد،گرچه بررسی مصرف اکسیژن بافتی (Vo_2) از اندازه‌گیری صرف اکسیژن انتقالی (Do_2) مهم تر است (۳۲). باید گفت که اکسیژناسیون بافتی تعادل بین Do_2 و Vo_2 را منعکس می کند. مصرف بافتی متاثر از گرادیان فشار شریانی، وریدی و برون ده قلبی است. به عبارت دیگر VO_2 به DO_2 و مقدار اکسیژن انتقال یافته بستگی دارد و این مقدار به روش انتقال در شرایط آنمی، هیپوکسی ویا PO_2 بستگی ندارد (۳۳و۳۴). شایان ذکر است افزایش DO2 به مقدار فوق طبیعی (normal Supra) الزاماً باعث افزایش بقا نمی شود (۳۵و۳۶). افزایش اندکس (Index) قلبی از ۳ به ۴/۵ به مقدار بیشتری از افزایش SPO_2 از ۸۰٪ به ۹۰٪ می‌تواند DO_2 را افزایش دهد. استراتژی هیپوکسی اختیاری بیشتر بر بالانس بین SPO_2 هدف و توکسیسیته (Toxicity) ناشی از ونتیلاتور برای حصول SPO_2 بالاتر تکیه دارد (۷). در حال حاضر توجه به حفظ SPO_2 بین ۸۸-۹۲٪ در نوزادان gr 1250> و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

مقادیر بالاتر در نوزادان بزرگ‌تر می‌شود. جمله اخیر را می‌توان به این صورت نقد کرد:۱) ارتباط فشار اکسیژن شریانی و درصد اشباع اکسیژنی خطی نبوده و هیپربولیک (Hyperbolic) است و این به این معنی است که با یک تعداد مشخص SpO_2، فشار اکسیژن شریانی می تواند در محدوده کاملاً نرمال یا کاملاً غیر نرمال در نوسان باشد. ۲) جهت جلوگیری از VILI استراتژی هیپوکسی اختیاری با Spo_2 در محدوده ۸۲-۸۸٪، Pao_2 حداقل ۵۰ و Paco2 تا ۵۵-۶۰ و ۷/۱۵ <PHدر نوزادان نارس قابل قبول است(۷). ۳)حتی در صورت وجود رابطه خطی بین Pao_2 و Spo_2، Spo_2 به هیچ عنوان شاخص مناسبی برای بررسی مرکز (Vo_2 max)، و نیز اکسیژناسیون بافتی مناسب نیست .درصد اشباع اکسیژن وریدی (SVo_2) به طور بسیار مناسب تری می تواند این مهم را منعکس کند (۳۷و۳۸). شایان ذکر است در سپسیس (Sepsis) به دلیل هیپوکسی سیتوپاتیک (Cytopathic) حتی در حضور مقادیر نرمال یا بالای SVo_2 ، هیپوکسی بافتی وجود دارد و اندازه گیری درصد اشباع خون وریدی چندان مطلوب نمی باشد(۳۹و۴۰). Do_2 به تنهایی مهم‌تر از Sao_2 هموگلوبین و برون ده قلبی برای تامین Vo_2 max مناسب و جلوگیری از هیپوکسی بافتی است(۷). جهت اطمینان از تامین اکسیژن بافتی مقادیر نرمال SVo_2، لاکتات خون و کمبود باز Deficit(PH Base) شریانی را می‌بایست تامین کرد(نمودار ۲) (۴۱و۴۲). SVo_2 خون مخلوط به وسیله اندازه‌گیری‌های مکرر خونی یا به وسیله کاتتر (Catheter) فیبراپتیک به صورت مداوم پایش شود(۴۳).

می‌توان از Svo_2 مرکزی از طریق عروق مرکزی یاCV (Central Vein Line) نیز استفاده کرد. در واقع SVo_2 مخلوط وریدی تعادل میان تامین و نیاز به اکسیژن را منعکس کرده و از طرفی دیگر جانشین برای پایش استراتژی متمرکز بر همودینامیک (Hemodynamic) است. افزایش برون ده قلبی گرچه منجر به بهبود Do_2 و اکسیژناسیون بافتی می‌گردد ولی این نکته را نباید از نظر دور داشت که افزایش بیش از حد جریان



نمودار ۲- شرایط طبیعی (خط آبی) ، مصرف اکسیژن در محدوده ای از Do_2 ثابت است و فقط زمانی که Do_2 از یک مقدار بحرانی پائین تر بیاید، کاهش می یابد. تغییرات پاتولوژیک التهابی و سپس (خط قرمز) باعث افزایش Vo_2 و نقصان در مصرف محیطی اکسیژن می شود که منجر به افزایش حد بحرانی Do_2 می‌گردد.

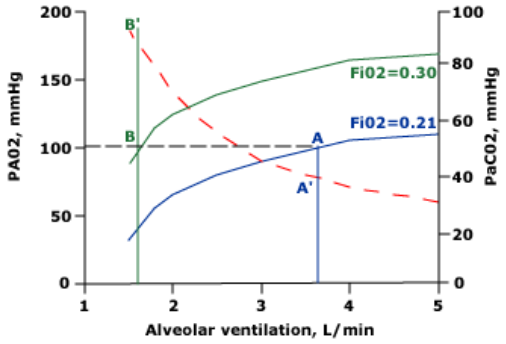
خون زمان ترانزیت مویرگی را کاهش داده و حتی می تواند منجر به هیپوکسی بیشتر گردد. از طرفی دیگر افزایش جریان عروق ریوی با افزایش تنش برشی خطر آسیب اندوتلیالی (Endothelial) و واکنش‌های التهابی به دنبال آن را افزایش می‌دهد (۴۴).

از منظر فیزیولوژیک تعامل هیپوکسی و هیپرکپنی قابل توجه است . هیپر کنی اختیاری و ارائه حجم های تنفسی پائین از یک سو اتصال Hb به اکسیژن را در سطح آلوئول ها کاهش داده و Pao_2، PAo_2 را تنزل می دهد و از سوی دیگر با افزایش آزاد سازی اکسیژن در سطح بافت به اکسیژناسیون بافتی کمک می کند. پس استراتژی هیپوکسی اختیاری در ترکیب با هیپرکپنی اختیاری به عنوان یک ترکیب فیزیولوژیک قابل تامل است (۴۵).

در حضور هیپرکنی و اسیدوز و هیپوکسی، مقدار تهویه و اکسیژناسیون با افزایش Rate، FIo_2 دستگاه قابل اصلاح است (نمودار ۳) (۲۰).

اگر برای جلوگیری از VILI و با کاهش فشار اتساعی (Distending Pressure) و Low Vt تبادل گازی مناسب انجام نشود، می‌توان ۱) با افزایش زمان دمی + اجازه تنفس های خود به خودی ۲) تهویه مکانیکی پر تواتر و یا اکسیژناسون برون پیکری وضعیت را بهبود بخشید (۴).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]



نمودار۳- فشار اکسیژن آلوئولی (خطوط توپر سبزو آبی) و فشار دی اکسید کربن شریانی $Paco_2$(خط نقطه چین سبز)(نقطه A) که Pao_2 در دو سطح FIo_2 نشان داده شده است. در $F1o_2$=21 % و تهویه آلوئولی ۳/۶ L/min، PAo_2 محاسبه شده 100 mmHg و $Paco_2$=40 (نقطه A`) می باشد. وقتی Fio2 به ۳۰٪ افزایش داده می شود ، تهویه آلوئولی به ۱۰۶ L/min کاهش می یابد و نقطه B در حالی که همان $PAO_2$=100 mmHg حفظ شود. در این وضعیت $Paco_2$ معادل ۱۹۲ mmHg (نقطه B`) است. دقت شود که با توجه به رابطه هیپربولیک $Paco_2$ و تهویه دقیقه‌ای، یک افزایش غیر متناسب در تهویه دقیقه ای لازم است تا کاهش $Paco_2$ حاصل گردد.

اصلاح اسیدوز

هنوز در مورد حد آستانه اصلاح اسیدوز هیپرکاپنیک توافق نظر و اجماع وجود ندارد. با توجه به پاره ای از اثرات سودمند اسیدوز هیپرکاپنیک اصلاح فوری وضعیت اسید و باز زمانی که PH خارج از محدوده ۷,۳۵-۷۴۵و۷ قرار گیرد، جای بحث دارد (۲۰). نشان داده شده است حتی PH= ۷/۱۵ در حضور برون ده قلبی و Do_2 مناسب به خوبی قابل تحمل است. در مورد اصلاح اسیدوز با بی کربنات سدیم (NaHCO3) باید گفت که اولاً افزایش قابل توجهی در بی‌کربنات پلاسما لازم است تا وضعیت اسید به طور متوسط جبران گردد، ثانیاً تجویز بی کربنات سدیم با افزایش تولید Co_2 می‌تواند به تشدید هیپرکاپنی و اسیدوز داخل سلولی کمک کند. می توان به جایگزین هایی نظیر

Carbicarb (Sodium Carbonate+Bicarbonate),

THAM (Tris-Hydroxymethyl Aminomethane, Tromethamine, Trometamol)

اشاره کرد که قادرند اسیدوز را بافر کنند و Co2 اضافی تولید نگردد (۴۶و۴۷).

موارد احتیاط

با توجه به اثرات پاتوفیزیولوژیک اشاره شده، استراتژی هیپرکاپنی اختیاری نوزادان در آسیب‌های تروماتیک، هیپوکسیک (Hypoxic) مغزی، حضور خونریزی مغزی، نوزادان با مشکلات پیچیده قلبی، آریتمی، نارسایی قلبی، مصرف بالای مسدود کننده‌های گیرنده بتا و سپسیس شدید محدودیت اعمال دارد (۴۸و۴۹).

اسیدوز در برابر هیپرکپنی

اثرات سودمند اسیدوز هیپرکاپنیک می تواند ناشی از اسیدوز یا هیپرکنی باشد. به نظر می رسد اثرات محافظتی اسیدوز هیپرکاپنیک در مطالعات تجربی، آسیب ریه و ارگان های سیستمیک ناشی از اسیدوز باشد. اثرات محافظتی اسیدوز هیپرکاپنیک در آسیب های برقراری مجدد جریان، با بافر کردن PH به سمت میزان طبیعی به مقدار زیادی کاهش می یابد. باید توجه کرد که هیپرکاپنی در PH طبیعی می‌تواند منجر به آسیب به سلول های تک لایه اپیتیالی آلوئولی و کاهش فعالیت پروتئین سورفکتانت A گردد (۵۰).

بررسی متون و کار آزمایی های بالینی

برخی مطالعات پیشنهاد کردند که هیپوکاپنی، به خصوص در چند روز اول عمر، احتمال ابتلا به BPD را افزایش می دهد و هیپرکاپنی اختیاری می تواند میزان بیماری(Morbididty) ناشی از BPD را در نوزادان نارس کاهش دهد(۵۱-۵۳).

مطالعات گذشته نگر دیگری نشان دادند که Paco2 بالاتر در ۴ روز اول عمر از بروز BPD می‌کاهد (۵۴و۵۵). علاوه بر این برخی پژوهشگران در بررسی خود به این نتیجه رسیدند که نوزادان مبتلا به هرنی (Hernia) مادرزادی دیافراگم و یا هیپوپلازی (Hypoplasia) ریه می توانند از استراتژی هیپرکپنی اختیاری و حجم های جاری کم سود ببرند و حتی خطر پنوموتوراکس کاهش می یابد (۵۶-۵۸).

اولین مطالعه کارآزمایی بالینی محدوده ۴۵-۳۵mmHg و ۵۵-۴۵ mmHg در ۹۶ ساعت اول عمر در نوزادان نارس را با یکدیگر مقایسه

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

کرد. تعداد نوزادان نیازمند تهویه مکانیکی در ۹۶ ساعت اول عمر در گروه هیپرکاپنی اختیاری به طور معنی‌داری کمتر بود (p<۰/۰۰۵)،گر چه بروز BPD، سندرم های نشت هوا، CPAP پس از اکستوباسیون (Extubation) و تعداد موارد لوله گذاری مجدد ،تفاوت معنی داری نشان نداد. قابل ذکر است که عوارضی نظیر بروزIVH انتروکولیت نکروزان (NECNecrotizing Enterocolitis) یارتینوپاتی نارسی Retinopathy of Premaurity) ((ROP) نیز در دو گروه یکسان بود (۵۹). در مطالعه چند مرکزی دیگری، نوزادانgr ۵۰۰-۱۰۰۰ با توجه سطح هدف $Paco_2$ کمتر از ۴۸ یا بیش از ۵۲، در ۱۰ روز پس از تولد تصادفی سازی شدند. کاهش بروز BPD در گروه با $Paco_2$ بالاتر معنی دار نبود،گر چه بهبود در بسیاری از موارد نظیر IVH شدید، بقا بدون اختلال تکاملی عصبی در ۱۸-۲۲ماهگی و فلج مغزی در این گروه رویت شد . در یک مطالعه تصادفی سازی دیگر اثرات سودمندی در محدوده دی اکسید کربن ۵۵-۵۶ $Paco_2$ دیده نشد(۶۰). در متا آنالیز معتبر کوکران (Cochrane) که بر روی مطالعات ماریانی و کارلو انجام پذیرفت، شواهدی به نفع کاهش میزان مرگ، ابتلا به CLD، IVH گرید ۴و۳ و لکومالاسی اطراف بطنی به دست نیامد (۶۱).

مطالعات بسیار کمی در زمینه هیپوکسی اختیاری در دسترس است . تحقیقی نشان داد که بخش مراقبت های ویژه عموماً از محدوده اشباع اکسیژن بالا (حد متوسط تا فوقانی ۹۰٪) استفاده می کنند. گر چه امروزه این محدوده ها کاهش چشمگیری نشان داده اند، استفاده از محدوده اشباع اکسیژن شریانی۷۰٪-۹۰ با کاهش معنی دار در بروز (p<۰/۰۱) BPD (p<۰/۰۰۱) ROP همراه بود. هم چنین پذیرش فوقانی کمتر از ۹۵٪ در نوزادان نارس gr ۵۰۰-۱۰۰۰ با بروز BPD،ROP کمتری همراه بود (p<۰/۰۰۱) (۶۲).

در بررسی کار آزمایی بالینی STOP-ROP دو محدوده Spo_2 ۹۶٪-۹۹٪ و ۸۹٪-۹۴٪ در هفته PMA ۳۶ مقایسه شد. نیاز به داروی مدر (p<۰/۰۰۲) ، اکسیژن کمکی (p<۰/۰۲) و بستری بودن در هفته PMA (p<۰/۰۱۵) به طرز معنی داری در گروه محدوده پائین تر کمتر بود (۶۳). هم چنین مطالعه دیگری نشان داد که نوزادان نارس با دریافت اکسیژن و حفظ Spo_2 ۹۱-۹۹٪ در مقایسه با گروه ۹۸۹۵-۹۸٪ وابستگی به اکسیژن (p<۰/۰۰۱) و زمان دریافت اکسیژن کمکی (p<۰/۰۰۱) بالاتری داشتند(۶۴). در تحقیق ساپورت، نوزادان نارس با متوسط سن حاملگی ۲۶ هفته به دو گروه برای حفظ Spo2 بالا (۹۱-۹۵٪) و پائین (۸۵-۸۹٪) تصادفی‌سازی شدند. احتمال PVL، NEC، IVH، سندرم‌های نشت هوا، مجرای شریانی مفتوح (Patent Ductus Arteriosus (PDA))سپسیس با شروع دیررس تفاوتی دیده نشد. میزان BPD در هر دو گروه یکسان بود. در گروه با SPo_2 پائین‌تر، میزان ROP شدید کاهش معنی دار (RR= ۰/۵۲) داشت و جالب آنکه میزان احتمال مرگ قبل از مرخص شدن افزایش معنی‌دار (RR= ۱/۲۷) نشان داد (۶۵).

نتیجه‌گیری

ترکیب هیپوکسی اختیاری و هیپرکاپنی اختیاری با ارائه مقادیر پائین تر حجم جاری و کسب مقادیر نرمال Pao_2 و $Paco_2$ به جای مقادیر فوق نرمال آنها، از اثرات و عوارض ناشی از تهویه مکانیکی می کاهد. همچنین با حصول هیپرکاپنی اختیاری، از دفعات موارد ناخواسته هیپوکسی شدید و افت خون رسانی مغزی کاسته می‌شود. به نظر می‌رسد با ممانعت از هیپرکاپنی شدید، احتمال بروز خطر BPD نیز کاسته شود. بهره گیری از مدهای جدید تنفسی با ارائه تنفس مدیریت شده توامان حجم و فشار که به وسیله نوزاد آغاز می شود، به طور چشمگیری در هماهنگی نوزاد با دستگاه، ارائه حجم جاری مناسب و ممانعت از حداکثر فشار راه های هوایی مخاطره انگیز، موثر بوده است. احتمالامحدوده طبیعی مقادیر اکسیژن، دی اکسید کربن و PH در هر نوزاد می‌بایست به طور انفرادی و جداگانه مد نظر قرار گیرد و متناسب با سن حاملگی و روز به روز و حتی ساعت به ساعت ارزیابی و مشخص گردد و کسب مقادیر طبیعی و اکسیژناسیون کافی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

(Adequate) در برابـــر اکسیژناســـیون شـــریانی مطلـوب (Satisfactory) هـدف قـرار گیـرد. ارائـه دستورالعمل و استراتژی هیپوکسـی، هیپـر کـاپنی اختیاری و محدوده ایمن تغییـرات اکسـیژن و دی اکسید کربن در نوزادان نارس، نیازمند بررسی‌های آتی می باشد.

منابع

1. Northway Jr WH. Bronchopulmonary dysplasia: twenty-five years later. Pediatrics. 1992; 89:969–73.
2. Goldsmith JP, Karotkin EH. Assisted ventilation of the neonate. 5th ed. St Louis: Elsevier; 2011:p.235-248.
3. Wung JT, James LS, Kilchevsky E, James E. Management of infants with severe respiratory failure and persistence of the fetal circulation, without hyperventilation. Pediatrics 1985; 76:488–94.
4. MacIntyre NR. Is there a best way to set tidal volume for mechanical ventilator support? Clin Chest Med. 2008; 29:225-231.
5. Goldsmith JP, Karotkin EH. Assisted ventilation of the neonate. 5th ed. St Louis: Elsevier; 2011: p.141-142.
6. Sandhar BK, Niblett DJ, Argiras EP, Dunnill MS, Sykes MK. Effects of positive end-expiratory pressure on hyaline membrane formation in a rabbit model of the neonatal respiratory distress syndrome. Intensive Care Med. 1988; 14:538–46.
7. Abdelsalam M, Cheifetz I. Goal-directed therapy for severely hypoxic patients with acute respiratory distress syndrome: permissive hypoxemia. Respir Care 2010; 55:1483-1490.
8. MurpHy DB, Cregg N, Trembly L, Engelberts D, Laffey JG, Slustky AS ,et al. Adverse ventilator strategy cuases pulmonary to systemic translocation of endotoxins. Am J Resp Crit Care Med .2000; 162:27-33.
9. Nahum A, Hoyt J, Schmitz L, Moody J, Shapiro R, Mariani JJ. Effect of mechanical ventilation strategy on dissemination of intratracheal instilled Echerichia coli in dogs. Crit Care Med 1997;25:1733-1743.
10. Takeshita K, Suzuki Y, Nishio K. Hypercapnic acidosis attenuates endotoxin induced nuclear factor-[kappa] B activation. Am J Respir Cell Mol Biol 2003;29:124–32.
11. Carlo WA, Permissive hypercapnia and permissive hypoxemia in neonates. J Perinatol 2007;27:64-70
12. Thome UH, Ambalavanan N. Permissive hypercapnia to decrease lung injury in ventilated preterm neonates. Seminars Fetal Neonatal Med. 2009;14:21-27.
13. Feihl F, Perret C. Permissive hypercapnia. How permissive should we be? Am J Respir Crit Care Med 1994; 150:1722.
14. Thome UH, Carroll W, WuT J, Johnson RB, Roane C, Young D et al. Outcome of extremely preterm infants randomized at birth to different PaCO2 targets during the first seven days of life. Biol Neonate 2006; 90: 218–225.
15. Bjorklund LJ, Imgimarsson J, Curstedt T, John J, Robertson B, Werner O, et al. Manual ventilation with a few large breaths at birth compromises the therapeutic effect of subsequent surfactant replacement in immature lambs. Pediatr Res 1997; 42: 348–355.
16. Edmonds JF, Berry E, Wyllie JH. Release of prostaglandins caused by distention oflung. Br J Surg 1969; 56:622-623.
17. Tremblay EL, Valenza F, Riberio SP, Li J, Slutsky AS. Injurious ventiolatory strategies increase cytokines and c-fos mRNA expression in an isolated rat lung model. J clin Invest 1997,99;944-952.
18. Kuiper JW, Groeneveld AB, Slutsky AS, Plotz FB. Mechanical ventilation and acute renal failure. Crit Care Med 2005;33(6):1408-1415.
19. Rogovik A, Goldman R. Permissive Hypercapnia. Emerg Med Clin N Am. 2008; 26:941–952.
20. Hyzy RC. Permissive hypercapnia ventilation. Available at http://www.uptodate.com. Last retrieved June 2011.
21. Mariani G, Cifuentes J, Carlo WA. Randomized trial of permissive hypercapnia in preterm infants. Pediatrics .1999; 104:1082–8.
22. Brogan TV, Robertson HT, Lamm W, Souders J, Swenson ER. CO2 latter half of inspiration improves ventilation–perfusion matching without accompanied respiratory acidosis. Pediatr Res 2002; 51:49A–50A.
23. McIntyre Jr RC, Haenel JB, Moore FA, Read RR, Burch JM, Moore EE. Cardio-pulmonary effects of permissive hypercapnia in the management of adult respiratory distress syndrome. J Trauma 1994; 37:433–8.
24. Tak PP, Firestein GS. NF-kappa B: a key role in inflammatory diseases. J Clin Invest. 2001; 107:7–11.
25. Adams JM. Oxygen monitoring and therapy in the newborn. Available at http://www.uptodate.com. Last retrieved June 2011.
26. Laffey JG, Kavanagh BP. Carbon dioxide and the critically ill–too little of a good thing?. Lancet 1999; 354:1283–6.
27. van Hulst RA, Hasan D, Lachmann B. Intracranial pressure, brain PCO2 and pH during hypo-and hyperventilation at constant mean airway pressure in pigs. Intensive Care Med .2002; 28:68–73.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

disease: the physiology and pathophysiology of gas exchange. NewYork: Springer;2002:189-217.

45. Thorens JB, Jolliet P, Ritz M, Chevrolet JC. Effects of rapid permissive hypercapnia on hemodynamics, gas exchange, and oxygen transport and consumption during mechanical ventilation for the acute respiratory distress syndrome. Intensive Care Med 1996; 22:179-181.

46. Shapiro JI, Elkins N, Logan J, et al. Effects of sodium bicarbonate, disodium carbonate, and a sodium bicarbonate/carbonate mixture on the PCO2 of blood in a closed system. J Lab Clin Med 1995; 126:65.

47. Nahas GG, Sutin KM, Fermon C, et al. Guidelines for the treatment of acidaemia with THAM. Drugs 1998; 55:191.

48. Hagen EW, Sadek-Badawi M, Carlton DP, Palta M. Permissive hypercapnia and risk for brain injury and developmental impairment. Pediatrics. 2008; 122:e583.

49. Nahurn A, Marini JJ. Alternatives to conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure. Curr Pulmonol. 1994; 15:157.

50. Croinin DO, Chonggaile MN, Higgins B, Laffey J. Bench-to-bedside review: Permissive hypercapnia. Crit Care 2005; 9:51-59.

51. Kraybill EN, Runyan DK, Bose CL, Khan JH. Risk factors for chronic lung disease in infants with birth weights of 751 to 1000 grams. J Pediatr 1989; 115:115–20.

52. Garland JS, Buck RK, Allred EN, Leviton A. Hypocarbia before surfactant therapy appears to increase bronchopulmonary dysplasia a risk in infants with respiratory distress syndrome. Arch Pediatr Adolesc Med .1995; 149:617–22.

53. Miller JD, Carlo WA. Safety and effectiveness of permissive hypercapnia in the preterm infant. Curr Opin Pediatr 2007; 19:142–4.

54. 54-Kraybill EN, Runyun DK, Bose CL, et al. Risk factors for chronic lung disease in Infants with birth weights of 751 to 1000 grams. J Pediatr 1989; 115:115–20.

55. Garland JS, Buck RK, Allred EN, et al. Hypocarbia before surfactant therapy appears to increase bronchopulmonary dysplasia risk in infants with respiratory distress syndrome. Arch Pediatr Adolesc Med 1995; 149:617–22.

56. Wung JT, Sahni R, Moffitt ST, Lipsitz E, Stolar CJ. Congenital diaphragmatic hernia: survival treated with very delayed surgery, spontaneous respiration, and no chest tube. J Pediatr Surg 1995; 30:406–9.

57. Wilson JM, Lund DP, Lillehei CW, Vacanti JP. Congenital diaphragmatic hernia a tale of two cities: the Boston experience. J Pediatr Surg 1997; 32:401–5.

58. Bagolan P, Casaccia G, Crescenzi F, et al. Impact of a current treatment protocol on outcome of high-risk congenital diapHragmatic hernia. J

28. Miyamoto E, Tomimoto H, Nakao SS. . Caudoputamen is damaged by hypocapnia during mechanical ventilation in a rat model of chronic cerebral hypo perfusion. Stroke, 2001; 32:2920–5.

29. Pierson D. The future of respiratory care. Respir Care 2001;47: 705-718.

30. Abdelsalam M. Permissive hypoxemia: Is it time to change our approach? Chest 2006; 129(1):210-211.

31. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology: transport of oxygen and carbon dioxide in the blood and tissue fluids. Philadelphia: Mosby Elsevier; Saunders; 2006:502-513.

32. Kuwahira I, Gonzalez NC, Heisler N, Piiper J. Changes in regional blood flow distribution and oxygen supply during hypoxia in conscious rats. J Appl Physiol .1993; 74:211-214.

33. Fahey JT, Lister G. Postnatal changes in critical cardiac output and oxygen transport in conscious lambs. Am J PHysiol 1987; 253: 100-106.

34. Moss M, Moreau G, Lister G. Oxygen transport and metabolism in the conscious lamb: The effects of hypoxemia. Pediatr Res 1987; 22:177-183.

35. Hayes MA, Timmins AC,Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. N Engl J Med .1994; 330:1717-1722.

36. Heyland DK, Cook DJ, King D, Kernerman P, Brun-Buisson C. Maximizing oxygen delivery in critically ill patients: a methodologic appraisal of the evidence. Crit Care Med 1996; 24(3):517-524.

37. Dodd SL, Powers SK, Brooks E, Crawford MP. Effects of reduced O2delivery with anemia, hypoxia, or ischemia on peak VO2 and force in skeletal muscle. J Appl PHysiol 1993; 74:186-191.

38. Gutierrez G, Marini C, Acero AL, Lund N. Skeletal muscle PO2 during hypoxemia and isovolemic anemia. J Appl PHysiol 1990; 68(5): 2047-2053.

39. Leach RM, Treacher DF. ABC of oxygen: oxygen transport-2.Tissue hypoxia. BMJ 1998; 317:1370-1373.

40. Third European Consensus Conference in Intensive Care Medicine. Tissue hypoxia: how to detect, how to correct, how to prevent; consensus conference. Am J Respir Crit CareMed. 1996; 154: 1573-1578.

41. Jakob SM, Takala J. ARDS: Monitoring tissue perfusion. Crit Care Clin. 2002; 18(1):143-163.

42. RosenIM, ManakerS. Oxygen delivery and consumption. Available at http://www.uptodate .com. Last retrieved June 2011.

43. Armaganidis A, Dhainaut JF, Billard JL, Klouche K, MiraJ P,Brunet F, et al. Accuracy assessment for three fiber optic pulmonary artery catheter for SVo2 monitoring. Intensive Care Med .1994; 20:484-488.

44. Whipp BJ. Pulmonary biology in health and

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

Pediatr Surg 2004; 39: 313–8.

59. Ronco JJ, Fenwick JC, Wiggs BR, PHang PT, Russell JA, Tweeddale MG. Oxygen consumption is independent of increases in oxygen delivery by dobutamine in septic patients who have normal or increased plasma lactate. Am Rev Respir Dis 1993; 147:25-31.

60. Carlo WA, Stark AR, WrightL L, et al. Minimal ventilation to prevent broncho pulmonary dysplasia in extremely low birth weight infants. J Pediatr 2002; 141:370–4.

61. Woodgate PG, Davies MW. Permissive hypercapnia for the prevention of morbidity and mortality in mechanically ventilated newborn infants. Cochrane Database Syst Rev .2001; (2):CD002061.

62. Tin W, Milligan DWA, Pennefather P, Hey E. Pulse oximetry, severe retinopathy, and outcome at one year in babies of less than 28 weeks gestation. Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed 2001; 84: F106–F110.

63. Supplemental Therapeutic Oxygen for Prethreshold Retinopathy of Prematurity (STOP-ROP), a randomized, controlled trial. I: primary outcomes. Pediatrics 2000; 105:295.

64. Askie LM, Henderson-Smart DJ, Irwig L, Simpson JM. Oxygen-saturation targets and outcomes in extremely preterm infants. N Engl J Med 2003; 349:959.

65. SUPPORT Study Group of the Eunice Kennedy Shriver NICHD Neonatal Research Network. Target ranges of oxygen saturation in extremely preterm infants. N Engl J Med 2010; 362:1959.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]

Review Article

Permissive hypoxemia and permissive hypercapnia in neonates: a review

Karim Poorsattar Bejeh Mir, MD. Pediatrician, Pediatrics Department, Amir Mazandarani General Hospital, Sari, Iran. k.poorsattar@gmail.com
Arash Poorsattar Bejeh Mir, Student of Dentistry, Student Research Committee, Dentistry School, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. arashpoorsattar@yahoo.com

Abstract

Current, lung protection strategy possesses some degree of hypercapnia and hypoxia. Permissive hypercapnia and hypoxia may attenuate the complications of mechanical ventilation in neonates. Adapting this approach and thorough understanding of the biopathologic effects of hypercapnia and hypoxia could prevent mechano-trauma and air leak syndromes. This helps protecting the lung and inflammatory organs lessening inflammatory damages, inflammatory cascade and prostaglandins at the presence of endotoxins, inflammatory cells and bacteria. In addition, allowing normal versus supra normal values of oxygen and reduction of oxygen toxicity could diminish the free radical related illness (e.g., respiratory distress syndrome (RDS), bronchopulmonary dysplasia (BPD)).This article reviews the pathophysiologic effects of hypercapnia and hypoxia, principals of oxygen delivery and tissue consumptions, clinical applications of permissive hypercapnia and permissive hypoxia and concerns when such approaches are decided.

Keywords: Mechanical Ventilation, Neonate, Oxygen, Permissive hypercapnia, Permissive hypoxemia.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-17]