

بررسی میزان کارایی و عوارض گرافت صناعی عروقی پلی تترا فلورو اتیلن در بیماران همودیالیزی

چکیده

جواد سلیمی^{۱*}

مجید رستم نژاد^۱

علی پاشا میثمی^۲

۱. گروه جراحی، مرکز تحقیقات تروما و

پژوهشهای جراحی سینا

۲. گروه پزشکی اجتماعی

دانشگاه علوم پزشکی تهران

*نویسنده مسئول: تهران، خیابان امام خمینی، بیمارستان سینا، بخش جراحی عروق
تلفن: ۶۶۳۵۰۱۸
email: mjsalimi@sina.tums.ac.ir

مقدمه

نارسایی کلیه و اختلالات ناشی از آن یکی از معضلات و مشکلات دیرینه جامعه پزشکی می باشد به طوری که یکی از علل اصلی مرگ و میر در جامعه بشری محسوب می گردد.^۱ اولین بار در سال ۱۹۹۴ همودیالیز برای نجات جان مبتلایان به نارسایی کلیه ابداع شد. برای انجام دیالیز ایجاد و برقراری ارتباط بین دستگاه دیالیز و سیستم گردش خون بیمار الزامی می باشد.^۲ یافتن روشی مناسب جهت دستیابی عروقی (Vascular Access) جزء مشکلات همودیالیز می باشد. در سال ۱۹۶۰، Quinton و همکاران شانتهای خارج بدنی را ابداع کردند و در سال ۱۹۶۲، Brescia و همکاران از فیستولهای شریانی وریدی استفاده کردند.^۱ با وجود مزایای غیرقابل انکار فیستولهای شریانی وریدی، بعضی از بیماران به جهت آترواسکلروز یا

زمینه و هدف: این مطالعه به منظور بررسی میزان بازماندن، کارایی (Patency Rate) و عوارض گرافت صناعی عروقی پلی تترا فلورو اتیلن در بیماران همودیالیزی انجام شده است. روش بررسی: در یک مطالعه آینده نگر روی ۸۴ بیمار همودیالیزی که از فروردین ماه ۱۳۸۰ تا فروردین ماه ۱۳۸۳ به بخش جراحی عروق بیمارستان سینا تهران معرفی گردیده بودند، کارگذاری گرافت صناعی عروقی جهت انجام همودیالیز انجام گرفت. میانگین سنی بیماران 55 ± 12 سال و (۵۰٪) ۴۲ بیمار مذکر بودند. برای (۵۰٪) ۴۲ بیمار گرافت اندام فوقانی و (۵۰٪) ۴۲ بیمار گرافت اندام تحتانی کارگذاری شد. یافته ها: در دوره پیگیری ۲۴ ماهه، (۳۵٪) ۳۰ مورد دچار ترومبوز، (۶٪) پنج مورد دچار عفونت گرافت، (۲٪) ۴ دو مورد دچار خونریزی و همچنین (۲٪) ۴ دو مورد دچار آنوریسم کاذب محل گرافت شدند. میزان کارایی اولیه ۲۴ ماهه، ۴۳٪ بود که در بیماران بدون فشار خون بالا ۶۲٪ و در بیماران با فشار خون بالا، ۲۹٪ (P<۰/۰۳) و همچنین میزان کارایی در موارد گرافت اندام فوقانی نسبت به گرافت اندام تحتانی به ترتیب ۶۰٪ و ۲۶٪ که در اندام فوقانی در حد معنی دار بیشتر می باشد. نتیجه گیری: در موارد عدم امکان فیستول شریانی وریدی می توان از گرافتهای صناعی عروقی پلی تترا فلورو اتیلن استفاده نمود. آموزش بیماران و مراقبت از این گرافتها با کم کردن شیوع عفونت، ترومبوز و سایر عوارض می تواند بر میزان بازماندن و میزان کارایی این گرافتها افزوده و نهایتاً از موریبیتی بیماران همودیالیزی بکاهد.

کلمات کلیدی: همودیالیز، گرافت صناعی عروقی، میزان کارایی.

عدم وجود ورید مناسب از همان ابتدا یا پس از مدتی امکان استفاده از فیستولهای شریانی وریدی را از دست می دهند.^۴ به همین جهت محققین به دنبال یافتن روشهای جدیدتر بوده و استفاده از موادی نظیر شرایین کاروتید گاو، گرافتهای داکرون، ورید صافن و وریدنافی انسان پیشنهاد شده است.^۵ در سال ۱۹۷۶ پروتزههای صناعی عروقی از جنس پلی تترا فلورو اتیلن ابداع شدند.^۳ این پروتزهها امروزه شایع ترین پروتز صناعی مورد استفاده در بیماران همودیالیزی می باشند. در کشور ما نیز استفاده از گرافتهای صناعی عروقی رو به گسترش است و به هرحال تعیین میزان کارایی و نیز عوامل خطر از کار افتادن گرافت می تواند به نحوه انتخاب بیماران و تعیین روشهای مراقبت از گرافت کمک کند. در این مطالعه طی یک بررسی آینده نگر عوامل دموگرافیک، میزان بازماندن و کارکرد، شیوع عوارض و تأثیر

فاکتورهای خطر بر روی کارکرد گرافتهای صناعی عروقی در اندام فوقانی و تحتانی مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

روش بررسی

این مطالعه مداخله‌ای بدون گروه شاهد در بخش جراحی عروق بیمارستان سینا وابسته به دانشگاه علوم پزشکی تهران و مراکز دیالیزی که بیماران مربوطه در آن تحت دیالیز قرار می‌گیرند از فروردین ماه ۱۳۸۰ تا فروردین ماه ۱۳۸۳ انجام پذیرفته است. کلیه بیماران معرفی شده از طرف مرکز دیالیز ایران در ابتدا توسط فوق تخصص جراحی عروق معاینه و از نظر وضعیت وریدهای محیطی بررسی می‌شدند. در صورت مناسب بودن وریدها بیمار کاندید فیستول شریانی وریدی می‌گردید و در غیر اینصورت برای بیمار گرافت صناعی عروقی پلی تترافلورو اتیلن بکار می‌رفت همچنین در مواردی که فیستولهای شریانی وریدی قبلی بیمار فاقد کارایی مناسب بوده و انجام عمل جراحی مجدد فیستول شریانی وریدی امکان‌پذیر نبود، بیماران کاندیدای گرافت می‌شدند. برای ۸۴ بیمار گرافت عروقی از جنس پلی تترافلورو اتیلن ساخت کارخانه GORE از کشور آمریکا تحت عنوان تجاری GORE-TEX کارگذاری شد. برای ۴۲ بیمار گرافت اندام فوقانی و ۴۲ بیمار گرافت اندام تحتانی کارگذاری شد. انتخاب محل گرافت بر اساس اعمال جراحی قبلی بیمار و وجود شریان و ورید مناسب برای کارگذاری گرافت بوده است (جدول ۱). قبل از بستری با تکمیل کردن پرسشنامه، عوامل دموگرافیک و متغیرهایی مانند تعداد دفعات دیالیز در هفته، سابقه دیابت و سابقه هیپرتانسیون ثبت گردید. پس از عمل جراحی کلیه بیمارانی که گرافت آنها پس از کارگذاری دارای تریل بوده و کارایی داشت در مطالعه وارد شدند و دو بیمار که گرافت آنها از همان ابتدا فاقد فونکسیون بود از مطالعه خارج گردیدند. بیمارانی که در حین مطالعه تحت عمل جراحی پیوند کلیه قرار گرفته یا فوت نمودند تا زمان حضور در مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند. پس از ترخیص با مراجعه مجدد بیماران و یا پیگیری از مراکز درمانی مربوطه بیمارانی که دچار از کار افتادن گرافت شدند، عوارض منجر به از کار افتادن شامل ترومبوز، عفونت، بروز توام هر دو عارضه و نیز آنوریسم کاذب در آنان تأیید و به‌وسیله پرسشنامه ثبت گردید. بازماندن گرافت بر اساس امکان استفاده گرافت جهت دیالیز تعریف شد و با توجه به

عدم استفاده از هرگونه روش بازگشایی، کلیه موارد به‌صورت میزان کارایی اولیه (Primary patency rate) بوده است. دوره پیگیری بیماران برای هر بیمار حداقل ۲۴ ماه بود. دوره مطالعه از شروع تا پایان پیگیری آخرین بیمار جمعاً ۳۶ ماه طول کشیده است. با استفاده از نرم افزار SPSS ویراست ۱۱/۵ شیوع و فراوانی کلیه متغیرها محاسبه و همچنین از آزمون آماری Kaplan-Meier جهت آنالیز بقاء و برای مقایسه میانگین و میانه بقاء بین گروههای مورد مقایسه نیز از آزمون Log-Rank استفاده شده است.^۷

یافته‌ها

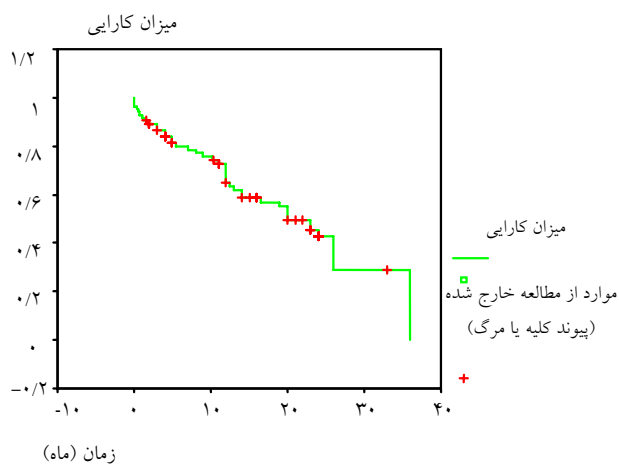
در این مطالعه ۸۴ بیمار بررسی شده‌اند که میانگین سنی آنان 55 ± 12 سال و در محدوده سنی ۶-۷۷ سال بودند. ۴۲ (۵۰٪) بیمار مؤنث بودند و جهت ۴۲ (۵۰٪) بیمار گرافت اندام فوقانی و ۴۲ (۵۰٪) بیمار گرافت اندام تحتانی کارگذاری شده است. از ۸۴ بیمار مورد بررسی، ۴۵ (۵۳/۶٪) مورد دچار هیپرتانسیون، ۲۶ (۳۱٪) مورد دچار دیابت بوده و ۱۹ (۲۲/۶٪) مورد مصرف سیگار را بعنوان فاکتور خطر آترواسکلروز دارا بودند. بیماران حداقل برای مدت ۲۴ ماه و نیز حداکثر به مدت ۳۶ ماه پیگیری شدند در این فاصله از مجموع ۸۴ بیمار ۳۹ مورد (۴۶/۴٪، $1/57 - 8/35 = 95\% CI$) فوت نموده و تعداد هفت بیمار (۸/۳٪، $2/14 - 4/2 = 95\% CI$) تحت پیوند کلیه قرار گرفتند. میزان کارایی گرافت (Patency-Rate) بر اساس آنالیزهای کاپلان-مایر، میزان کارایی گرافت در ماه‌های ۶، ۱۲، ۱۸، ۲۴ به ترتیب $78\% (3/87 - 8/69 = 95\% CI)$ ، $63\% (3/63 - 4/73 = 95\% CI)$ و $49\% (4/65 - 1/44 = 95\% CI)$ و $43\% (4/52 - 3/32 = 95\% CI)$ بوده است (شکل ۱). با استفاده از آزمون تکمیلی Log-Rank تأثیر عوامل مختلف سن، جنس، سابقه هیپرتانسیون، سابقه دیابت، محل کارگذاری گرافت، بر روی میزان کارایی و نیز نوع و شیوع عوارض بررسی و مشخص گردید بجز فشار خون بالا و محل گرافت سایر متغیرهای فوق هیچ ارتباط معنی‌داری با میزان کارایی ۲۴ ماهه و شیوع عوارض ندارند. در بیماران با فشار خون بالا، میزان کارایی ۲۴ ماهه $29\% (7/29 - 0/03 = P)$ و در بیماران بدون فشار خون بالا $62\% (2/62 - 0/03 = P)$ که دارای اختلاف معنی‌دار می‌باشد (P=۰/۰۳). از نظر محل کارگذاری گرافت نیز در موارد گرافت اندام فوقانی نسبت به گرافت اندام تحتانی، میزان کارایی ۲۴ ماهه به ترتیب ۶۰٪ و

جدول ۱- فراوانی و درصد عوارض بر اساس محل کارگذاری گرافت صناعی در ۸۴ بیمار همودیالیزی در طول ۳۶ ماه از مطالعه

عارضه	فراوانی (درصد)	گرافت اندام تحتانی	گرافت اندام فوقانی
ترومبوز	۳۰ (۳۵/۷)	۱۸ (۱۴/۳)	۱۲ (۲۱/۴)
عفونت	۵ (۶)	۵ (۶)	۰ (۰)
پسودو آنوریسم	۲ (۲/۴)	۰ (۰)	۲ (۲/۴)
خونریزی	۲ (۲/۴)	۲ (۲/۴)	۰ (۰)
بدون عارضه	۴۵ (۵۳/۶)	۱۷ (۲۰/۲)	۲۸ (۳۳/۴)
کل	۸۴ (۱۰۰)	۴۲	۴۲

بحث

با بهبود اقدامات تشخیصی- درمانی تعداد بیماران همودیالیز رو به افزایش است. بسیاری از بیماران به دلیل سن بالا، دیابت، هیپرلیپیدمی، هیپرتانسیون و نیز آترواسکلروز زودرس در معرض مشکلات عروقی می‌باشند. به همین دلیل امکان استفاده از فیستولهای شریانی وریدی جهت همه بیماران فراهم نمی‌باشد و در صورت از کار افتادن فیستول شریانی وریدی ممکن است عروق مناسب دیگری جهت ایجاد فیستول شریانی وریدی جدید نداشته باشد.^۱ گرافت صناعی پلی تترافلور اتیلن عروقی (ePTFE) با توجه به مزایای ویژه آن از جمله، ترومبوژنیسیته پائین، مقاومت کافی در مقابل سوزن زدن‌های مکرر (Durability) موجود بودن در اقطار مختلف می‌تواند به‌عنوان یک مجرای ارتباطی بین شریانی و وریدهای مناسب ولی دور از هم، کارگذاری شده و یک دستیابی مناسب عروقی (Vascular access) را برای انجام همودیالیز فراهم سازند.^۴ با توجه به مشکلات انجام عمل جراحی عروق و هزینه بالای گرافت‌های عروقی، حفظ گرافت‌های کارگذاری شده ضمن صرفه اقتصادی می‌تواند برای بیماران حیاتی باشد. در یک مطالعه بر روی ۹۲ گرافت، میزان کارایی ۲۴ ماهه معادل ۸۳٪ و عوارض به ترتیب شیوع ۲۴ مورد (۲۷٪) ترومبوز، ۱۹ مورد (۲۱٪) عفونت گرافت و ده مورد (۱۱٪) آنوریسم کاذب محل گرافت گزارش گردید. در این مطالعه، ارتباطی بین دیابت و میزان کارایی گرافت وجود نداشته است.^۴ میزان کارایی در این مطالعه نسبت به مطالعه ما بیشتر و میزان ترومبوز گرافت نیز کمتر می‌باشد. در ارتباط با محل گرافت نیز نتایج مطالعه حاضر مشابه بعضی از مطالعات می‌باشد و گرافت اندام فوقانی نسبت به گرافت اندام تحتانی، میزان



شکل ۱- میزان کارایی ۸۴ گرافت عروقی در بیماران همودیالیزی در طول ۳۶ ماه از مطالعه

۲۶٪ که از نظر آماری دارای ارتباط معنی دار می‌باشد و دلالت بر بقاء دو ساله پائین‌تر در بیماران با فشار خون بالا و همچنین در بیماران با گرافت اندام تحتانی دارد. در دوره پیگیری، ۳۹ نفر (۴۶/۴٪) $CI = 0.95$ (۳۵/۸٪ - ۵۷/۱٪) دچار عوارض گردیدند که پراکندگی عوارض در بیماران به این شرح بوده است: ۳۰ مورد (۳۵/۷٪) ترومبوز (فراوانترین عارضه)، پنج مورد (۶٪) عفونت گرافت و دو مورد (۲/۴٪) خونریزی از گرافت و همچنین دو مورد (۲/۴٪) آنوریسم کاذب محل گرافت گزارش گردید. بر اساس محل گرافت نیز میزان بروز عوارض در گورتکس اندام تحتانی ۵۹٪ و در اندام فوقانی ۳۵/۴۲٪ بود. تفاوت آماری معنی دار بین محل گرافت و بروز عوارض مشاهده نگردید (جدول ۱).

ادواری ضروری می‌گردد.^{۴،۵،۱۱،۱۲} با توجه به اینکه شایعترین عارضه شناخته شده منجر به از کار افتادن گرافت در این مطالعه نیز همانند سایر مطالعات ترومبوز بوده است و با توجه به اینکه وجود تنگی بویژه در محل آناستوموز وریدی مهمترین زمینه ساز بروز ترومبوز است. بنابر توصیه National Kidney Foundation پی‌گیریهای ادواری گرافت از قبیل محاسبه میزان و درصد میزان خون با جریان مجدد به دستگاه همودیا لیز (Recirculation)، محاسبه میزان جریان خون گرافت (Graft blood flow rate) و فشار وریدی (Venous line pressure) ضروری می‌باشد.^{۱۴} موارد فوق با شناسائی گرافت‌های با سرعت پائین جریان خون که نشانه وجود تنگی است به تشخیص زودرس گرافت‌های در معرض خطر کمک کنند. اصلاح تنگی به وسیله دخالت جراحی زودرس می‌تواند منجر به افزایش میزان کارایی گرافت گردد. لذا اولویت استفاده از اندام فوقانی برای کارگذاری گرافت، فراهم نمودن امکانات و طراحی برنامه‌های لازم جهت انجام پی‌گیریهای ادواری کارایی گرافت (Graft surveillance technique) جهت مشخص نمودن موارد در معرض خطر از کار افتادن گرافت، حذف و کنترل فاکتورهای خطر نظیر هیپرتانسیون و در نهایت آموزش پرسنل بخشهای دیالیز و نیز بیماران در مورد نگهداری گرافت عروقی به‌عنوان عوامل مؤثر جهت افزایش کارایی گرافت و جلوگیری از بروز عوارض توصیه می‌شود.

کارایی بیشتری داشته است.^{۷-۱۰} میزان کارایی یکساله در یک مطالعه در ۸۶ بیمار حدود ۴۳٪^{۱۱} و در مطالعه‌ای دیگر در ۵۹ گرافت، ۵۰٪^{۱۲} بوده است. در این مطالعه تنها عامل مرتبط با میزان کارایی گرافت وجود دیابت بوده است.^{۱۲} اما در مطالعه فعلی بجز فشار خون بالا سایر متغیرها از قبیل دیابت هیچ ارتباط معنی‌داری با میزان کارایی و شیوع عوارض نداشته‌اند. با مراجعه به مطالعات مختلف میزان کارایی یک‌ساله بطور متوسط حدود ۵۸٪ می‌باشد.^{۵،۱۱،۱۳} کلیه گزارشات فوق میزان کارایی یکساله بالاتری نسبت به بیماران مورد مطالعه داشته‌اند. متفاوت بودن آمار ممکن است به‌واسطه علل زیرباشد: استفاده از گرافت‌هایی که در دو طرف اقطار متفاوت داشته و امکان اتصال بین شرایین و وریدهای متفاوت را فراهم می‌کنند، آشنایی پرسنل بخش‌های همودیا لیز با رگ‌گیری و هموستاز بعد از جداسازی از دستگاه همودیا لیز در گرافت‌های عروقی و عدم انجام مراقبت‌های دوره‌ای از عملکرد گرافت. برخلاف اغلب مطالعات انجام شده^{۱۳-۱۱} در بیماران مورد مطالعه اقدامی جهت بازگشایی صورت نگرفته است. علت اصلی این امر عدم مراجعه به موقع بیماران و از دست دادن زمان طلایی درمان بوده است. با توجه به اینکه میزان درصد موفقیت بازگشایی در بعضی مطالعات تا حدود ۴۲/۵٪ موارد انسداد ذکر شده است و توانسته‌اند میزان کارایی ثانویه (Secondary patency rate) را تا حد ۸۰٪ افزایش دهند لزوم آموزش بیماران جهت مراجعات

References

- Feldman HI, Held PJ, Hutchinson JT, Stoiber E, Hartigan MF, Berlin JA. Hemodialysis vascular access morbidity in the United States. *Kidney Int* 1993; 43: 1091-6.
- Pisoni RL, Young EW, Dykstra DM, Greenwood RN, Hecking E, Gillespie B, et al. Vascular access use in Europe and the United States: results from the DOPPS. *Kidney Int* 2002; 61: 305-16.
- Konner K. History of vascular access for hemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 2629-35.
- Chia KH, Ong HS, Teoh MK, Lim TT, Tan SG. Chronic haemodialysis with PTFE arterio-venous grafts. *Singapore Med J* 1999; 40: 685-90.
- Bacchini G, Del Vecchio L, Andrulli S, Pontoriero G, Locatelli F. Survival of prosthetic grafts of different materials after impairment of a native arteriovenous fistula in hemodialysis patients. *ASAIO J* 2001; 47: 30-3.
- Berardinelli L. Grafts and Graft Materials as Vascular Substitutes for Hemodialysis Access Construction. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 20: 85-90.
- Cull JD, Cull DL, Taylor SM, Carsten CG, Snyder BA, Youkey JR, et al. Prosthetic thigh arteriovenous access: outcome with SVS/AAVS reporting standards. *J Vasc Surg* 2004; 39: 381-6.
- Tashjian DB, Lipkowitz GS, Madden RL, Kaufman JL, Rhee SW, Berman J, et al. Safety and efficacy of femoral-based hemodialysis access grafts. *J Vasc Surg* 2002; 35: 691-3.
- Taylor SM, Eaves GL, Weatherford DA, McAlhany JC, Russell HE, Langan EM. Results and complications of arteriovenous access dialysis grafts in the lower extremity: a five year review. *Am Surg* 1996; 62: 188-91.
- Miller CD, Robbin ML, Barker J, Allon M. Comparison of arteriovenous grafts in the thigh and upper extremities in hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 2942-7.
- Cinat ME, Hopkins J, Wilson SE. A prospective evaluation of PTFE graft patency and surveillance techniques in hemodialysis access. *Ann Vasc Surg* 1999; 13: 191-8.
- Modarai B, Dasgupta P, Taylor J, Koffman G, Khan MS. Follow-up of polytetrafluoroethylene arteriovenous fistulae for haemodialysis. *Int J Clin Pract* 2005; 59: 1005-7.
- Huber TS, Carter JW, Carter RL, Seeger JM. Patency of autogenous and polytetrafluoroethylene upper extremity arteriovenous hemodialysis accesses: a systematic review. *J Vasc Surg* 2003; 38: 1005-11.
- No authors listed. III. NKF-K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Vascular Access: update 2000. *Am J Kidney Dis* 2001; 37: 137-81.
- Chen CY, Teoh MK. Graft rescue for haemodialysis arteriovenous grafts: is it worth doing and which factors predict a good outcome? *J R Coll Surg Edinb* 1998; 43: 248-50.

Synthetic vascular access graft in hemodialysis patients: patency rate and complications

Abstract

Salimi J. ^{*1}
Rostamnejad M. ¹
Meisami A.P. ²

1- Sina Trauma & Surgery
Research Center
2- Department of Social Medicine

Tehran University of Medical
Sciences

Background: Dialysis access procedures and complications are important causes of morbidity and hospitalization for chronic hemodialysis patients. Ideally, any patient undergoing hemodialysis should receive an autogenous fistula that can be accessed throughout the patient's life. In patients with primarily unsuitable or secondarily surgically-exhausted veins, a prosthetic graft can be performed. Several recently published studies report the outcome of prosthetic grafts. The conclusions of these studies differ dramatically. The aim of this prospective study was to determine the patency, infection and thrombosis rates using Poly-tetrafluoroethylene (PTFE) in grafts for vascular access in hemodialysis patients.

Methods: During this three-year prospective study, 84 patients underwent placement of vascular access graft at the Vascular Surgery Department of Sina Trauma and Surgery Research Center in Tehran. Demographics, complications, and subsequent treatment were recorded. Primary patency rates were estimated using the Kaplan-Meier method. Logrank tests were used to evaluate the statistical differences in survival distribution.

Results: The mean patient age was 55 years (± 12 years). Hypertension, diabetes and smoking were considered to be risk factors for atherosclerosis in 45, 26 and 19 cases, respectively. The patients were followed up for at least 24 months. The primary patency rates were 78%, 63.3% and 54.9% at 6, 12 and 18 months, respectively. There were 39 (46.4%) access failures, which were related to infection in five cases (6%), thrombosis in 30 cases (35.7%) and bleeding in two cases (2.4%). The patency rate in patients without hypertension and with hypertension were 62.2% and 29.7%, respectively ($P < 0.03$). Patency rates for upper extremity and lower extremity grafts were 60% and 26%, respectively ($P < 0.05$).

Conclusion: A PTFE vascular graft seems to be an appropriate vascular access and is a promising alternative when upper extremity arteriovenous fistulas cannot be constructed. Additionally, good care and educating patients can further decrease the rate of complication and morbidity, thereby resulting in a better patency rate.

Keywords: Synthetic vascular graft, hemodialysis, primary patency.

* Corresponding author: Sina Hospital,
Imam Khomeini Ave., 11364 Tehran
Tel: +98-21-66735018
email: mjsalimi@sina.tums.ac.ir