مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی – درمانی شهید صدوقی یزد
دوره شانزدهم ، شماره اول، بهار ۱۳۸۷، صفحات ۷-۳

بررسی علایم بالینی و آزمایشگاهی لوسمی سلول مویی و میزان پاسخ دهی به داروی کلادریبین (Cladribine)

دکتر محمد فرات یزدی*

چکیده

مقدمه: لوسمی سلول مویی سرطان نادری است که در صورت تشخیص به موقع، در اغلب موارد با درمان مناسب، قابل علاج و در صورت عدم تشخیص و درمان، یک بیماری کشنده است. این بیماری با علایم ناشی از کاهش رده های خونی و بزرگی طحال، خود را نشان می‌دهد که اگر به فکر آن نباشیم، با خیلی از بیماری‌های دیگر اشتباه می شود. هدف از این مطالعه که به صورت آینده‌نگر روی ۲۵ بیمار مبتلا صورت گرفته است، بررسی شیوع علایم بالینی و آزمایشگاهی اولیه جهت تشخیص زودتر و همچنین میزان پاسخ‌دهی آنها به داروی انتخابی آن یعنی کلادریبین در بین بیماران مورد مطالعه و مقایسه آن با پاسخ سایر کشورها می‌باشد.

روش بررسی: این مطالعه، از نوع توصیفی-تحلیلی است و روش نمونه‌گیری به صورت سرشماری بوده که ۲۵ بیمار، براساس شواهد بالینی و آزمایشگاهی طی ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۴ در بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه‌های علوم پزشکی شهید بهشتی و شهید صدوقی یزد، با تشخیص قطعی HCL به صورت Sequential، وارد مطالعه شده و به طور آینده‌نگر مورد بررسی قرار گرفتند. سن، جنس، اولین علامت منجر به مراجعه و یافته‌های معاینه‌ای و بالینی و علایم آزمایشگاهی، طی یک پرسشنامه‌ای که تهیه شده بود، ثبت شد. ۲۱ بیمار تحت درمان با داروی کلادریبین (2 CDA) قرار گرفته و میزان پاسخ به درمان بر اساس یافته‌های بالینی و آزمایشگاهی مورد ارزیابی قرار گرفت.

نتایج: از این ۲۵ نفر ، ۵ نفر زن و ۲۰ نفر مرد بودند (۲۰٪ در برابر ۸۰ ٪). بیشترین سن ابتلا ۵۵ تا ۶۷ سال و شایع‌ترین علامت اولیه مربوط کم خونی بود که به صورت ضعف و بی‌حالی بود. ۲ نفر از ۲۰ مرد مبتلا به این بیماری به طور اتفاقی کشف شدند و علامت اولیه نداشتند. شایع‌ترین یافته در معاینه بالینی، طحال بزرگ بود که در ۱۰۰٪ زنان و ۸۰٪ مردان با اندازه متوسط ۴ تا ۵ سانتیمتر زیر لبه دنده حس می‌شد. دیده شدن سلول مویی در خون محیطی، تعداد گلبولهای سفید پایین و کم خونی به ترتیب شایع‌ترین یافته‌های آزمایشگاهی بودند. پان سیتوپنی (کاهش تمام رده های خونی) فقط در ۶۰٪ موارد دیده شد. ۱۹ نفر از ۲۱ نفر (۹۰/۵٪) به درمان پاسخ دادند. ۱۳ نفر پاسخ کامل (۶۱/۹٪) و ۶ نفر، پاسخ نسبی داشتند (۲۸/۵٪) و ۲ نفر نیز اصلا به درمان پاسخ ندادند (۹/۵٪). همه زنان مبتلا به درمان پاسخ کامل دادند و درمان شدند.

نتیجه گیری: در صورت وجود ضعف و بی‌حالی، طحال بزرگ و کاهش رده‌های خونی در هر بیمار با محدوده سنی ۵۰ تا ۶۰ سال به خصوص در مردها می‌بایست به فکر این بیماری بود و آن را بررسی کرد. میزان پاسخ دهی این بیماری به داروی کلادریبین، در بیماران ما بسیار عالی (۹۰/۵٪) و مشابه مطالعات قبلی در دنیا است. بنابراین با تشخیص به موقع و درمان مناسب می‌توان این بیماری کشنده را مهار کرد.

واژه های کلیدی: لوسمی سلول مویی، کلادریبین، علایم بالینی، علایم آزمایشگاهی

مقدمه

لوسمی سلول مویی (Hairy Cell Leukemia) یک اختلال مزمن سلول‌های رده B لنفاوی است که اولین بار در سال ۱۹۵۸ توصیف شده است. شیوع این بیماری بین ۰/۶ تا ۲/۹ در هر یک میلیون نفر جمعیت و در مردان ۴ تا ۵ برابر زنان با متوسط سنی بین ۵۰تا ۵۵ سال است[۲]. وجود برجستگی‌های سیتوپلاسمی

* - استادیار گروه بیماری های داخلی ، تلفن محل کار : ۸۲۲٤۰۰۰ -۰۳۵۱
تلفن همراه : ۰۹۱۳۱۵۱۸۰۷٦ - نمابر: ۸۲۲٤۱۰۰ -۰۳۵۱
Email : Foratyazdi@yahoo.com
تاریخ دریافت:۱۳۸٦/۲/۳۱ تاریخ پذیرش:۱۳۸٦/۹/۲۹

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

مویی شکل این سلول ها علت این نامگذاری است و دیده شدن این سلول های تک هسته ای با زواید سیتوپلاسمی مشخص در خون محیطی، یکی از مهم‌ترین روش های تشخیصی آن است[۱،۲]. طحال بزرگ بدون بزرگی غدد لنفاوی و رنگ پریدگی، شایع‌ترین یافته بالینی است. ضعف و بی حالی و خستگی زودرس به همراه کاهش دو یا سه رده سلول‌های خونی از مهم‌ترین یافته های دیگر این بیماری است[۲]. جایگزینی مغز استخوان توسط سلول های مویی، فیبروز رتیکولین در مغز استخوان، مهار خونسازی توسط سایتوکاین‌های رها شده از سلول‌های مویی مثل TNF-a و اسپلنومگالی از علل سیتوپنی در این بیماران است[۲].

IL-2 که گیرنده آن CD25 می باشد در پاتوژنز بیماری نقش دارد[۱،۲] شایع‌ترین علت مرگ این بیماران عفونت است که عواملی چون نوتروپنی، مونوسیتوپنی، کاهش ایمونوگلبولین‌ها و اختلال عملکرد لنفوسیت‌ها عامل زمینه‌ای آن در این بیماری است[۱،۲] میکروب‌های پیوژنیک گرم مثبت و منفی شایع‌ترین عوامل باکتریال عفونت هستند ولی عفونت با ارگانیسم‌های ناشایع مثل مایکوباکتریوم‌ها، قارچ‌ها، لژیونلا و پنوموسیستیس کارینی نیز به وفور در این بیماری دیده می شود[۱].

نمونه‌گیری از مغز استخوان و دیده شدن سلول‌های مویی که به صورت منتشر یا فوکال با طرح یک نمای خاص به نام لانه زنبور عسل (Honey Combing) مغز استخوان را درگیر کرده‌اند از روش‌های اصلی تشخیص این بیماری است[۱،۲]. از مشخصات دیگر این بیماری وجود اسیدفسفاتاز ایزوآنزیم ۵ در سیتوپلاسم سلول های مویی است که این ایزوآنزیم توسط تارتارات مهار نمی‌شود و به آن مقاوم است (Tartarat resistant acid phosphatase=TRAP). هرچند وجود TRAP مثبت پاتوگنومیک این بیماری نیست ولی یک تست مهم در افتراق این بیماری از سایر بیماری‌ها است[۱،۲]. در مطالعه‌ای که روی ۲۹ بیمارصورت گرفته ۷۶٪ بیماران تست TRAP مثبت داشتند و ۲۱٪ مشکوک و ۳٪ منفی کاذب داشتند[۲]. مطالعات ایمونوفنوتایپینگ در تشخیص لوسمی سلول مویی از سایر بدخیمی‌های رده B مفید است[۲]. ترکیبات آنالوگ‌های پورینی مثل ۲- کلرو دزوکسی آدنوزین (Cladribine) می توانند باعث ایجاد اثرات درمانی طولانی مدت در این بیماران شوند. قبل از آن از اسپلنکتومی و اینترفرون آلفا در درمان این بیماران استفاده می‌شد ولی با کشف این داروها انقلاب عظیمی در روش درمان صورت گرفت[۱،۲،۵].

در مطالعه‌ای که روی ۲۶ بیمار از ژانویه ۱۹۹۲ تا ژوئن ۱۹۹۳ صورت گرفته بود، دیده شد از ۲۵ بیماری که روی داروی کلادریبین قرار گرفتند، ۲۱ بیمار بهبودی کامل، ۳ بیمار بهبودی نسبی و ۱ بیمار هیچ پاسخی نشان نداد[۴]. در یک تحقیقی که در اطریش بین سال های ۱۹۹۳ تا ۱۹۹۷ روی ۱۴ بیمار صورت گرفت ملاحظه شد که ۶ بیمار با داروی کلادریبین بهبودی کامل داشتند، ۲ بیمار به درمان پاسخ ندادند و بقیه پاسخ نسبی داشتند. در ۸ بیمار عوارض جانبی، نظیر تب و نوتروپنی حادث شد و ۲ نفر نیز عود داشتند[۶].

با توجه به شیوع کم این بیماری و نداشتن علایم بالینی اختصاصی، احتمال تشخیص ندادن و مرگ و میر بالای آن در صورت عدم درمان از یک طرف و پاسخ بسیار خوب این بیماری به درمان در صورت تشخیص بیماری از طرف دیگر برآن شدیم تا با یک تحقیق آینده نگر روی بیماران خودمان، شیوع علایم هشداردهنده بالینی و آزمایشگاهی و میزان پاسخ به داروی کلادریبین را بررسی کرده و با نتایج سایر تحقیقات مقایسه نماییم تا بفهمیم در صورت بروز چه علایمی به فکر این بیماری باشیم و این که آیا بیماران ما نیز مانند بیماران سایر مطالعات به دارو پاسخ میدهند یا خیر؟

روش بررسی

این مطالعه از نوع توصیفی- تحلیلی است. روش نمونه-گیری به صورت سرشماری بوده و ۲۵ بیمار که بر اساس یافته-های بالینی (ضعف و بی حالی، رنگ پریدگی، طحال بزرگ) و آزمایشگاهی (CBC، لام خون محیطی، بیوپسی مغز استخوان، رنگ‌آمیزی TRAP، فلوسایتومتری) در بیمارستان‌های وابسته به دانشگاه‌های علوم پزشکی شهید بهشتی تهران و شهید صدوقی یزد، طی سالهای ۱۳۷۸ تا ۱۳۸۴ تشخیص قطعی لوسمی سلول مویی در آنها مسجّل شد به صورت Sequential، جزو جامعه مورد بررسی قرار گرفته و طی یک پرسشنامه‌ای از نظر سن،

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

جنس، علت اولیه مراجعه، یافته‌های بالینی، آزمایشگاهی و رادیولوژیک، مورد ارزیابی قرار گرفتند. لازم به ذکر است که حدود ۳۳۰ بیمار که در ویزیت‌های اولیه، احتمال این بیماری در آنها وجود داشت به ما ارجاع شدند که با بررسی‌های کامل‌تر، براساس نمونه مغز استخوان و مجموع شواهد دیگر، کلاً ۲۵ نفر با تشخیص قطعی HCL، تحت بررسی قرار گرفتند. ۲۱ بیمار از این ۲۵ بیمار(۵ زن و ۱۶ مرد) که بر اساس معیار WHO اندیکاسیون درمان داشتند، روی داروی کلادریبین (Cladribine) قرار گرفتند. کلادریبین یک داروی شیمی درمانی از دسته نوکلئوزید آنالوگهاست که به صورت ویال‌های ۱۰ و ۲۰ میلی‌گرمی موجود است. به بیماران ۰/۱ میلی‌گرم به ازای هر کیلوگرم وزن در روز به مدت ۷ روز به صورت انفوزیون ۲۴ ساعته تجویز شد.

سپس در فواصل منظم (هر هفته برای ۴ هفته و سپس هر ماه برای ۳ ماه) بهبودی بالینی براساس بهبودی جسمی و وضعیت اندازه طحال و بهبودی آزمایشگاهی براساس CBC و diff مورد ارزیابی قرار گرفت. بیوپسی مغز استخوان، سه ماه پس از درمان در همه بیماران انجام شد و در موارد مشکوکِ پاسخ به درمان، در عده‌ای از آنها ۳ ماه بعد مجدداً تکرار شد و نتایج آنها ثبت گردید. پاسخ کامل یا Complete Response(CR) در صورتی در نظر گرفته می‌شد که بیمار احساس بهبودی کرده، معاینه بالینی نرمال باشد، میزان هموگلوبین بالای ۱۲ گرم درصد در خانم‌ها و بالای ۱۳ در آقایان، نوتروفیل بالای ۱۵۰۰ در میکرولیتر و پلاکت بالای ۱۰۰/۰۰۰ در میکرولیتر شده و سلول مویی در مغز استخوان کمتر از ۵٪ باشد. پاسخ نسبی یا Partial Response (PR) به معنای بهبود بیش از ۵۰٪ اندکس‌های خونی و کاهش بیش از ۵۰٪ سلول‌های مویی در مغز استخوان است.

پس از اتمام کار، اطلاعات موجود در نرم‌افزار SPSS ver 14 وارد شد و جداول Crosstab استخراج شد و چون جامعه‌ی مورد بررسی کوچک بوده است، آزمون آماری خاصی مورد استفاده قرار نگرفت و فقط نتایج عددی به صورت درصد بیان شده است.

نتایج

براساس مطالعه ما، ۲۰ نفر بیماران مرد (۸۰٪) و ۵ نفر زن بودند(۲۰٪) و سن متوسط بیماران ۶۲ سال بود (کمترین سن، ۳۷ سال و بالاترین ۸۳ سال بود)(جدول ۱).

شایع‌ترین علامت اولیه مراجعه که منجر به تشخیص HCL در این بیماران شد، ضعف و بی حالی ناشی از کم خونی بود (۴ زن از ۵ زن(۸۰٪) و ۱۶ مرد از ۲۰ مرد(۸۰٪)). درد فلانک چپ ناشی از طحال بزرگ در یک زن و یک مرد و عفونت مکرر در دو مرد، اولین علامت منجر به تشخیص این بیماری بود. لازم به ذکر است که احساس فشار و وجود توده در فلانک سمت چپ در ۳ زن(۶۰٪) و ۱۱مرد (۵۵٪) بیمار دیگر نیز وجود داشت ولی علت اولیه مراجعه نبود (۶۴٪ کل بیماران). همچنین وجود عفونت‌های مکرر نیز در شرح حال ۱۳ بیمار از کل ۲۵ بیمار دیگر کشف شد(۵۲٪) که علت مراجعه اولیه نیز نبود (جدول۲).

۲ بیمار مرد باقیمانده نیز طی یک معاینه روتین و CBC همراه، به طور اتفاقی کشف شدند.

شایع‌ترین یافته در معاینه بالینی طحال بزرگ بود که در تمامی زنان (۵ زن) و ۸۰٪ مردان (۱۶ مرد) این یافته وجود داشت و به طور متوسط طحال ۴ تا ۵ سانتیمتر زیر لبه دنده حس می شد. (در ۲ نفر طحال به سختی لمس شد). در ۴ نفر دیگر نیز اصلا طحال لمس نشد. در سونوگرافی، در تمامی بیماران، طحال بزرگ تر از حد نرمال بود. دیده شدن سلول مویی در خون محیطی (۹۲٪ موارد)، تعداد گلبول‌های سفید پایین یعنی زیر ۴۰۰۰ در میکرولیتر (۸۴٪) ، و آنمی یعنی هموگلوبین زیر ۱۲ گرم درصد در خانم‌ها و زیر ۱۳ گرم درصد در آقایان (۷۶٪) ، به ترتیب شایع‌ترین یافته‌های آزمایشگاهی در این بیماران بودند. پان سیتوپنی یعنی کاهش هر سه رده خونی (در۶۰٪ بیماران) و ترومبوسیتوپنی یعنی پلاکت زیر ۱۰۰/۰۰۰ (در۶۰٪ بیماران) از سایر یافته‌های آزمایشگاهی بودند. تمام بیماران ترومبوسیتوپنیک ، پان سیتوپنیک بودند.

میزان پاسخ کلی یا Response Rate (RR) به داروی کلادریبین ۹۰/۵٪ بود (۱۰۰٪ زنان و ۸۷/۵٪ مردان).

پاسخ کامل (CR) در ۶۱/۹٪ از بیماران درمان شده (۸۰٪ زنان و ۵۶/۲٪ مردان) و پاسخ نسبی (PR) در ۲۸/۵٪ کل بیماران دیده شد (۲۰٪ زنان و ۳۱/۳٪ مردان). عدم پاسخ یا No Response فقط در ۹/۵٪ بیماران، یعنی ۲ نفر از مجموع ۲۱ بیمار درمان شده، دیده شد که هر ۲ نفر ، مرد بودند.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

جدول ۱ : توزیع فراوانی جنسی و سنی بیماران مورد بررسی

سن / جنس	زیر ۳۰ سال		۳۹-۳۰ سال		۴۹-۴۰ سال		۵۹-۵۰ سال		بالای ۶۰ سال		کل	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
مرد	–	–	۱	۵	۴	۲۰	۸	۴۰	۷	۳۵	۲۰	۸۰
زن	–	–	–	–	۱	۲۰	۳	۶۰	۱	۲۰	۵	۲۰
جمع	–	–	۱	۴	۵	۲۰	۱۱	۴۴	۸	۳۲	۲۵	۱۰۰

جدول ۲ : توزیع فراوانی اولین علامت منجر به مراجعه

علایم بالینی	تعداد			درصد		
	زن	مرد	کل	زن	مرد	کل
علایم کم خونی (ضعف و خستگی)	۴	۱۶	۲۰	۸۰	۸۰	۸۰
علایم کاهش گلبول سفید(عفونت مکرر)	–	۲	۲	–	۱۰	۸
درد فلانک سمت چپ (اسپلنومگالی)	۱	۱	۲	۲۰	۵	۸
کشف اتفاقی	–	۲	۲	۰	۱۰	۸

توضیح: یکی از بیماران مرد به علت ضعف و بی حالی و درد فلانک به صورت توأم مراجعه کرد.

بحث

از ۲۱ بیمار مورد مطالعه، ۸۰٪ مرد و ۲۰٪ زن بودند که تقریباً مشابه سایر جاها و کتاب های رفرانس که شیوع آن را در مردان حدود ۳ تا ۴ برابر زنان ذکر کرده اند[۱،۲،۶] می باشد یعنی در جامعه مورد بررسی ما نیز شیوع این بیماری در مردان به مراتب بیشتر از زنان است. سن متوسط بیماران مورد مطالعه ۶۲ سال بود که بالاتر از متوسط سن ذکر شده در کتاب‌های رفرانس است که آن را ۵۳ سال ذکر کردند[۱،۲]. شاید بتوان علت این موضوع را تشخیص دیرتر این بیماری، به علت مراجعه دیرتر بیماران و یا عدم توجه به وجود این بیماری توسط پزشک دانست. شایع‌ترین علامت اولیه در بیماران ما ضعف و بی‌حالی و خستگی زودرس ناشی از کم خونی بود (۸۰٪) که تقریباً مشابه کتاب‌های رفرانس بود[۱،۲].

وجود عفونت‌های مکرر در شرح حال ۱۳ بیمار از ۲۵ بیمار (۵۲٪) وجود داشت که شایع‌ترین آن پنومونی بود که این آمار به مراتب بالاتر از آمار سایر منابع بود[۱،۲،۴،۵] که می‌توان علت آن را، تشخیص دیرتر و یا شدت بیشتر نقص ایمنی در بیماران ما دانست.

هرچند ۲۱ بیمار (۸۴٪)، اسپلنومگالی واضح داشتند ولی کلاً ۱۴ نفر آنها در شرح حال، احساس فشار در ناحیه فلانک سمت چپ داشتند. بنابراین نمی‌توان انتظار داشت تمام بیمارانِ با اسپلنومگالی، متوجه این مسأله شوند. پان سیتوپنی یعنی کاهش هر سه رده خونی در ۶۰٪ بیماران وجود داشت، در حالی که در کتاب رفرانس، ۸۰٪ ذکر شده است[۱]. بنابراین هر چند پان سیتوپنی یکی از تابلوهای اصلی این بیماری است ولی نباید انتظار داشت در همه بیماران وجود داشته باشد.

نکته جالب در این مطالعه عدم وجود ترومبوسیتوپنی ایزوله در این بیماران بود و فقط در افراد با کاهش سایر رده‌ها یعنی پان سیتوپنی دیده شد.

در مطالعه ما کاهش گلبول‌های سفید از کاهش سایر رده‌ها شایع‌تر بود در حالی که در کتاب‌های رفرانس، پان سیتوپنی و کاهش هموگلوبین، شایع‌ترین یافته آزمایشگاهی بودند[۱،۲]. این موضوع شاید بتواند علت شیوع بیشتر عفونت در جامعه مورد بررسی را توضیح دهد.

میزان پاسخ به درمان (RR)، در ۲۱ بیمار درمان شده با داروی کلادریبین، ۹۰/۵٪ بود که با آمارهای جهانی مطابقت می‌کند[۱،۲] ولی پاسخ کامل (CR) در بیماران ما حدود ۶۲٪ بود که در مقایسه با ۷۵٪ در آمارهای جهانی، پایین‌تر است. شاید این موضوع با دیرتر تشخیص داده شدن این بیماری و درمان دیرتر آنها در جامعه مورد بررسی ما قابل توجیه باشد چون در بیماری‌های

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]

بـدخیم، میـزان پاسـخ بـه درمـان، در مـواردی کـه بیمـاری زودتـر تشخیص داده شده و درمان شود، بالاتر است.

میزان پاسخ کلی و پاسخ کامل در گروه زنان، بـه طـور معنـی داری، بالاتر از گـروه مـردان بـود و تمـام ۵ زن درمـان شـده، بـه داروی کلادریبین پاسخ دادند.

از آنجا که HCL یک بیماری نادر است و مطالعه ما از نوع آینـده‌نگـر بود، تعداد نمونه‌ها کم بود ولی در ۶ مقاله مورد بررسی نیز تعـداد مــوارد بــین ۱۵ تــا ۳۰ مــورد بودنــد. مــسلماً چنانچــه تعــداد نمونه‌ها بیشتر باشد، آمار دقیق‌تر خواهد بود.

نتیجه گیری

در صـورت وجـود ضـعف و بـی‌حـالی، رنـگ پریـدگی، عفونت مکرر، بـه خـصوص همـراه بـا طحـال بـزرگ و سـیتوپنی مشخص در خون محیطـی، در افـراد مـسن مخـصوصاً در مردهـا، می‌بایست به فکر بیماری لوسمی سلول مویی بود و بـا تـست‌هـای تشخیصی کامل‌تر آن را اثبات کرد.

با توجه به پاسخ عالی این بیماری در جامعـه مـورد بررسـی مـا بـه داروی کلادریبین، توصیه می شود تمام افراد مبتلا به این بیماری، در صورت اندیکاسیون تحت درمان این دارو قرار گیرند.

References

1- Lee GR, Bithell T C. ***Wintrobes Clinical Hematology***. 2004.

2- Ernest Butler. ***Williams Text book of Hematology***. McGraw hill, 6th ed; New York; 2001.

3- Chung Hua, Hsueh Tsa Chih. ***Choloro deoxyadenosine (cladribine) in the treatment of hairy cell leukemia:*** Chinese Medical Journal; Jan 2001, 64(1):54-8.

4- Tidsskrift DL. ***Leageforening Hairy Cell Leukemia treated with cladribine Hematology***. 2002; 122 (11): 1094-7.

5- Robak T, Blasinska-Morawiec M, Blonski J, Hellamann Π, Halburda K, Konopka L, Kotlarek- Haus S, etall. ***Cholorodeoxyadenosine (cladribine) in the treatment of hairy cell leukemia.*** European Journal of Hematology; 1999, 62(1): 49-56.

6- Winer. K W**.** ***Treatment of Hairy Cell Leukemia with cladribine***; Acta Haematol 1999, 83(2): 29-32.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2024-10-12]