

بررسی مقایسه‌ای تأثیر فورزماید و هیدرالازین عضلانی در کنترل فشار خون پس از زایمان در پره اکلامپسی شدید

عادلہ ذبیحی محمودآبادی^{۱*}، علیرضا نوبخت^۲، میترا بهرشی^۳، سید غلامعباس موسوی^۴

- ۱- متخصص زنان و زایمان، بیمارستان ضیائی اردکان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید صدوقی یزد
- ۲- پزشک عمومی، شبکه بهداشت درمان دنا، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی یاسوج
- ۳- استادیار گروه زنان و زایمان، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کاشان
- ۴- مربی گروه آمار زیستی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کاشان

شماره کارآزمایی بالینی: IRCT2012082610674N1

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۱/۲/۲۱

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۵/۱۸

چکیده

مقدمه: فشارخون حاملگی و پره اکلامپسی یکی از عوامل مهم ایجاد عوارض مادری و جنینی و دومین علت مرگ مادری می‌باشند. هدف از مطالعه حاضر مقایسه اثربخشی فورزماید و هیدرالازین عضلانی بر فشارخون زنان مبتلا به پره اکلامپسی شدید بود. روش بررسی: این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی بوده که ۱۰۰ بیمار مبتلا به پره اکلامپسی شدید وارد مطالعه شدند. بعد از برقراری خودبخودی دیورز پس از زایمان و قطع سولفات منیزیم بیماران به طور تصادفی ۱۰ میلی‌گرم هیدرالازین عضلانی هر ۶ ساعت یا فورزماید عضلانی هر ۱۲ ساعت دریافت کردند و فشار خون بیماران هر ۶ ساعت ثبت و نتایج مورد مقایسه قرار گرفت. نتایج: بیماران مبتلا به پره اکلامپسی شدید که بعد از زایمان تحت درمان با فورزماید قرار گرفتند در مقایسه با هیدرالازین در روز پنجم به طور معنی‌داری فشار خون پایین‌تری داشتند (۶۶٪ در برابر ۴۲٪؛ $P=0/016$ ؛ $OR=2/6$). از طرف دیگر مدت زمان پاسخ به درمان در بیماران تحت درمان با هیدرالازین کمتر از فورزماید بود (۲۴/۳ ساعت در برابر ۳۱/۴ ساعت؛ $P=0/034$). نتیجه‌گیری: اثربخشی فورزماید بر کاهش میانگین فشارخون پس از زایمان در زنان مبتلا به پره اکلامپسی شدید نسبت به هیدرالازین بیشتر است.

واژه‌های کلیدی: پره اکلامپسی، فورزماید، هیدرالازین

مقدمه

اختلالات فشار خون از جمله اختلالات شایعی است که در طول حاملگی رخ می‌دهد. اختلالات فشار خون، خونریزی و عفونت، سه علت مرگ و میر مادران را در کشورهای در حال توسعه تشکیل می‌دهند که قسمت اعظم عوارض و مرگ و میر مرتبط با حاملگی را باعث می‌شوند.

پره‌اکلامپسی نوعی سندرم اختصاصی حاملگی است که با فشار خون و پروتئینوری مشخص می‌شود. میزان بروز پره‌اکلامپسی حدود ۵٪ است، اما تنوع بسیار چشمگیری در این زمینه گزارش شده است. از عوارض جدی آن درگیری اندام‌های انتهایی به صورت نارسایی قلبی، ادم ریوی، درگیری کبد و سیستم انعقادی و در نهایت سندرم HELLP: (Hemolysis Elevation of Liver enzy, me Low platlet) درگیری مغز و تشنج و حتی مرگ مادر و از طرف دیگر به علت اشکال در خونرسانی جفتی - رحمی امکان تأخیر رشد داخل رحمی (IUGR: Intra Uterin Growth Retardation) و مرگ داخل رحمی (IUFD: Intra Uterin Fetal Deth) وجود دارد (۱).

با توجه به اهمیت فوق العاده پره‌اکلامپسی و خطرات آن در زمینه عوارض و مرگ و میر مادر و نوزاد، ارائه روش‌های کاهش فشار خون شدید طی حاملگی اهمیت بسزایی دارد. استفاده از داروهای پایین آورنده فشارخون جهت افزایش طول مدت حاملگی یا کاهش پیامدهای پره‌ناتال در زنان حامله مبتلا به انواع و شدت‌های مختلف اختلالات فشار خون شدیداً مورد توجه پزشکان و محققان بوده است.

دیورتیک‌های پر قدرت سبب اختلال هرچه بیشتر پرفوزیون جفتی می‌شوند، چون یکی از آثار فوری آنها کاهش حجم داخل عروقی است و از طرفی حجم داخل عروقی در این افراد در مقایسه با حاملگی طبیعی کاهش یافته است. بنابراین دیورتیک‌ها جهت کاستن فشار خون به کار نمی‌روند، چون این داروها شدت تغلیظ خون مادر و آثار سوء آن را بر مادر و جنین تشدید می‌کند. تا به حال تجویز فورزماید یا داروهای مشابه در دوره قبل از زایمان، به طور خاص محدود به موارد نادری است

که در آنها ادم ریوی تشخیص داده شده یا شدیداً مورد شک باشد. فورزماید دارویی، مدر، قوی و سریع الاثر است که روی قسمت‌های ضخیم شاخه صعودی قوس هنله و نیز روی توبول‌های دیستال کلیه اثر می‌کند. این دارو عمدتاً به صورت دست نخورده از طریق ادرار دفع می‌شود (۲).

هیدرالازین از جمله داروهایی است که جهت کاهش فشار خون در پره‌اکلامپسی شدید مورد استفاده قرار می‌گیرد. برخی از پزشکان درمان را در صورتی که فشار خون دیاستولی بیش از ۱۱۰mmHg باشد، انجام می‌دهند و برخی دیگر میزان ۱۰۵mmHg را به عنوان محدوده ضرورت درمان در نظر می‌گیرند (۳).

هیدرالازین در دوزهای ۱۰-۵ میلی‌گرمی با فواصل ۲۰-۱۵ دقیقه‌ای تجویز می‌شود تا اینکه پاسخ رضایت بخش حاصل شود. پاسخ رضایت بخش قبل از زایمان یا هنگام زایمان، به صورت کاهش فشار دیاستولی تا حد ۹۰-۱۰۰ میلی‌متر جیوه تعریف می‌شود. اما فشار خون دیاستولی نباید از این حد کمتر شود تا پرفوزیون جفت مختل نگردد (۱).

در موارد تزریق عوامل هایپراسموتیک، احتمال ورود قابل توجه مایع به فضای داخل عروقی وجود دارد که این مسئله نیز سبب ورود مایع داخل عروقی به اعضای حیاتی (به شکل ادم) به ویژه به ریه‌ها و مغز می‌شود. علاوه بر این اگر ماده‌ای دارای فعالیت اسموتیک از طریق مویرگ‌ها به داخل ریه و مغز نشت کند، تجمع ادم در این مناطق تشدید می‌شود. نکته مهمتر اینکه اثر سودمند پیرجای این عوامل هنوز به اثبات نرسیده است (۱).

با توجه به مکانیسم پره‌اکلامپسی (واژواسپاسم عروقی) و موارد گفته شده فوق، تاکنون دیورتیک‌ها به عنوان عوامل کاهش دهنده فشار خون حاملگی قبل و بعد از زایمان در ایران مورد استفاده قرار نگرفته‌اند. بنابراین با توجه به اهمیت پره‌اکلامپسی و نیاز شدید به کاهش فشار خون در موارد پره‌اکلامپسی شدید (چه قبل زایمان و چه بعد زایمان) و عدم توافق نظر در مورد استفاده از داروی انتخابی ضد فشار خون، بر آن

مصرفی بیمار اطلاعی نداشت، از دست راست وی اندازه‌گیری و ثبت گردید. فاز یک و پنج کورتکوف (ناپدید شدن صدا) برای اندازه‌گیری فشار خون دیاستول مورد استفاده قرار گرفت. فشارخون سیستولیک و دیاستولیک اندازه‌گیری شده و ثبت گردید. فشار خون متوسط از طریق رابطه

$$\text{MAP: Mean Arterial Pressure} = 2 \times (\text{DBP: Diastolic Blood Pressure}) + (\text{Systolic Blood Pressure}) / 3$$

محاسبه و ثبت گردید. زمانی فشار خون کنترل شده تلقی می‌گردد که حداکثر در پایان ۵ روز تجویز دارو، فشار خون به زیر ۱۴۰/۹۰ کاهش یابد. در صورت عدم کاهش فشار خون بیماران با روش‌های فوق، از سایر روش‌های کنترل فشار خون مانند تجویز بتابلوکر، آنتاگونیست‌های کلسیم یا مهارکننده‌های ACE: Angiotensin Converting Enzyme جهت درمان استفاده گردید. اطلاعات بیماران وارد نرم افزار SPSS نسخه ۱۱/۵ گردید. در تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون‌های آماری Chi-square, Kolomogrov-Smirnov Test, T Test, Levene Test, MannWhitney Test استفاده شد.

نتایج

۵۴ درصد کل بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی به درمان پاسخ داده‌اند، به طوری که ۴۲ درصد بیماران تحت درمان با هیدرالازین و ۶۶ درصد بیماران تحت درمان با فورزماید دارای فشار خون کنترل شده بودند. این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p=0/016$) و میزان فشار خون کنترل شده در بیماران تحت درمان با فورزماید ۲/۶ برابر بیماران تحت درمان با هیدرالازین بود (جدول ۱).

۳۹/۶ درصد بیماران تحت درمان با هیدرالازین و ۶۱/۴ درصد بیماران تحت درمان با فورزماید که به روش سزارین وضع حمل نموده‌اند، دارای فشار خون کنترل شده بودند. این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p=0/037$) و میزان فشار خون کنترل شده در بیماران تحت درمان با فورزماید ۲/۴ برابر بیماران تحت درمان با هیدرالازین بود. فشار خون ۱۰۰ درصد بیماران تحت درمان با هیدرالازین و فورزماید که به روش طبیعی وضع حمل نموده‌اند، کنترل شده بود. میزان فشار خون

شدید تا اثر فورزماید را بر کاهش فشار خون در پره‌اکلامپسی شدید بعد زایمان بررسی کنیم تا گامی در جهت کاهش عوارض مرگ و میر پره‌اکلامپسی باشد.

روش بررسی

این مطالعه یک کارآزمایی بالینی تصادفی بوده که تعداد ۱۰۰ بیمار نخست‌زای مبتلا به پره‌اکلامپسی را بر حسب سن و شاخص توده بدنی (BMI: Body Mass Index) به دلیل مؤثر بودن بر کلیانس کلیوی داروهای مورد استفاده همسان سازی کرده و سپس هر کدام به طور تصادفی در یکی از دو گروه مورد مطالعه هیدرالازین یا فورزماید وارد شدند. حجم نمونه بر اساس ضریب اطمینان ۹۹ درصد و برآوردی از فراوانی نسبی پره‌اکلامپسی در شهرستان کاشان که حدود ۳ درصد تخمین زده شده است (مطالعه توصیفی که در سال ۱۳۸۷ در بیمارستان شبیه‌خوانی کاشان صورت گرفته) در حدود ۸۹ نفر تعیین شد که برای حصول اطمینان از کفایت نمونه‌ها پس از ریزش احتمالی ۱۰۰ نفر وارد مطالعه شدند. بر این اساس بیماران نخست‌زای مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید که به منظور کنترل فشار خون طی سال ۸۸-۱۳۸۷ به بیمارستان شبیه‌خوانی کاشان مراجعه نموده و بستری گردیدند و پس از قطع سولفات و دیورزیس پس از زایمان (طبیعی - سزارین) و قطع سولفات منیزیم، همچنان فشار خون بالای ۱۵۰/۱۰۰ میلیمتر جیوه داشتند و سابقه قبلی فشار خون مزمن، اختلالات کلیوی، دیابت و سابقه مصرف دخانیات و سایر بیماری‌های قلبی عروقی نبودند، در قالب یک مطالعه تجربی مورد بررسی قرار گرفتند. ضمناً مادرانی که حاملگی چند قلو داشتند از مطالعه کنار گذاشته شدند. بیماران به طور تصادفی وارد یکی از دو گروه مطالعه یعنی گروه هیدرالازین (H) یا گروه فورزماید (F) شدند. در گروه H بیماران هر ۶ ساعت ۱۰ میلی‌گرم هیدرالازین عضلانی و در گروه F بیماران ۱۰ گرم فورزماید عضلانی دو بار در روز، حداکثر تا ۵ روز دریافت کردند. فشار خون بیماران در هر دو گروه هر ۶ ساعت (۴ نوبت در شبانه روز) توسط فشار سنج جیوه‌ای با کاف مناسب واحد، در حالی که بیمار در وضعیت نشسته قرار داشته و توسط دستگیری که از نوع داروی

می‌باشد و در گروه تحت درمان با فورزماید به ترتیب ۱۶۲/۳، ۱۰۳/۸ و ۱۷۷/۴ میلی‌متر جیوه می‌باشد. این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p > 0.05$). از طرفی متوسط زمان پاسخ به درمان در بیماران تحت درمان با هیدرالازین (۲۴/۳ ساعت) کمتر از بیماران تحت درمان با فورزماید (۳۱/۴ ساعت) بود. این اختلاف از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p = 0.017$) (جدول ۲).

کنترل شده در مادران تحت درمان با فورزماید در زایمان پره‌ترم - ترم و پست‌ترم (به ترتیب ۵۰، ۷۷/۷ و ۱۰۰ درصد) بیشتر از مادران تحت درمان با هیدرالازین (به ترتیب ۳۸/۵، ۴۲/۸ و ۶۶/۷ درصد) می‌باشد. میانگین فشار سیستولیک، دیاستولیک و میانگین متوسط فشار شریانی قبل از درمان در بیماران تحت درمان با هیدرالازین به ترتیب ۱۶۰/۱، ۱۰۳/۱ و ۱۷۵/۵ میلی‌متر جیوه

جدول ۱: توزیع فراوانی وضعیت فشار خون در گروه‌های مورد مطالعه

وضعیت فشار خون	هیدرالازین		فورزماید		جمع تعداد (درصد)
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)	
کنترل شده	۲۱ (۴۲)	۳۳ (۶۶)	۵۴ (۵۴)		
کنترل نشده	۲۹ (۵۸)	۱۷ (۳۴)	۴۶ (۴۶)		
جمع	۵۰ (۱۰۰)	۵۰ (۱۰۰)	۱۰۰ (۱۰۰)		
	OR = ۲/۶۸۱		Pv = ۰/۰۱۶		

جدول ۲: شاخص‌های آماری فشار خون قبل از مطالعه و زمان پاسخ به درمان در گروه‌های مورد مطالعه

P.V	انحراف معیار	میانگین	روش درمانی	
۰/۵۳	۱۰/۴	۱۶۰/۱	هیدرالازین	فشار سیستولیک قبل از درمان
	۱۴/۱	۱۶۲/۳	فورزماید	
۰/۵۳۲	۵/۶	۱۰۳/۱	هیدرالازین	فشار دیاستولیک قبل از درمان
	۶/۱	۱۰۳/۸	فورزماید	
۰/۵۰۴	۹/۶	۱۷۵/۵	هیدرالازین	متوسط فشار شریانی
	۱۲/۱	۱۷۷/۴	فورزماید	
۰/۰۱۷	۹/۹	۲۴/۳	هیدرالازین	زمان پاسخ به درمان
	۱۴/۲	۳۱/۴	فورزماید	

بحث

اکلامپسی شدید سریع‌تر فشار خون را کاهش داد و نیز باعث کاهش نیاز به درمان‌های دیگر ضد فشار خون گردید. کاهش مدت بستری و عوارض تأخیری پس از زایمان قابل توجه نبود (۴).
Ghanem و همکارش با ارزیابی بیماران مبتلا به فشار خون پس از زایمان نشان دادند که فورزماید دارویی مؤثر در کاهش

میزان کنترل فشار خون در بیماران تحت درمان با فورزماید بیشتر از بیماران تحت درمان با هیدرالازین بود.
در مطالعه Ascarelli و همکارش در آمریکا ۲۶۴ بیمار مبتلا به پره اکلامپسی شدید پس از برقراری دیورز پس از زایمان و بعد از قطع سولفات منیزیم بیماران در دو گروه ارزیابی شدند. درمان با فورزماید بعد از زایمان در بیماران مبتلا به پره

فشار خون پس از زایمان می‌باشد(۵).

Sagawa و همکارش در بررسی در بلژیک با ارزیابی بیماران مبتلا به پره اکلامپسی پس از زایمان نتیجه‌گیری نمودند که فورزماید دارویی در کاهش فشار خون بیماران مؤثر می‌باشد(۶). همان گونه که ملاحظه می‌گردد نتایج مطالعات فوق با مطالعه حاضر همخوانی دارد.

Sibai در مطالعه‌ای در سوئد نشان داد که هیدرالازین در درمان پره اکلامپسی پس از زایمان مؤثرتر از فورزماید است(۷) که این امر به دلیل دوز بالای هیدرالازین مورد استفاده نسبت به مطالعه حاضر است.

داروهای ضدفشار خون مانند کلونیدین و هیدرالازین می‌توانند تولید سیتوکین T40 سیستمیک که یک آنتی‌انفلاماتور است را تحریک کنند، در حالی که فورزماید و دیازوکساید تولید این سیتوکین و سایر سیتوکین‌های پره‌انفلاماتور را در جفت و سلول‌های منونوکلتر خون محیطی مهار می‌کنند. موارد مذکور در استرس اکسیداتیو مرتبط با پره‌اکلامپسی دخالت دارند(۸) و شاید علت تفاوت میزان اثر این دارو در این مسئله در متفاوت بودن مکانیسم اثر دو دارو نهفته باشد که نیازمند مطالعات بیشتری است.

در مطالعه حاضر، درمان با هیدرالازین در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید سریع‌تر فشار خون را کاهش داد. در صورتی که در مطالعه Ascarelli و همکارش درمان با فورزماید بعد از زایمان در بیماران مبتلا به پره‌اکلامپسی شدید، سریع‌تر منجر به کاهش فشار خون شد(۴).

با توجه به اینکه در مطالعه Ascarelli و همکارش درمان با ۲۰ میلی‌گرم فورزماید صورت گرفته و در مطالعه حاضر درمان با ۱۰ میلی‌گرم صورت گرفته این تفاوت قابل توجهی می‌باشد و از طرفی شاید علت کلیه این تفاوت‌ها را بتوان در تفاوت نژادهای مختلف در پاسخ به داروهای کاهنده فشار خون جستجو کرد.

میزان کنترل فشار خون در بیماران تحت درمان با فورزماید بیشتر از بیماران تحت درمان با هیدرالازین بود(OR= ۲/۴).

قابل ذکر است که مطالعه‌ای در زمینه مقایسه تأثیر دو دارو در زایمان ترم و پره ترم یافت نشد ولی Jashnani و همکاران در مطالعه‌ای نشان دادند که فراوانی افزایش فشار خون در بیمارانی که به روش سزارین وضع حمل نموده‌اند بیشتر است(۹) و شاید یکی از علل عدم پاسخ به درمان در بیمارانی که به روش سزارین وضع حمل نموده‌اند، استفاده از داروهای بیهوشی و یا بی‌حسی مانند مارکایین و اثرات آنها بر فشار خون یا پاسخ به درمان باشد.

یکی از نکات قابل تأمل در این مطالعه پاسخ به درمان در زایمان طبیعی است. هر چند که به دلیل حجم نمونه پایین مادران مبتلا به پره اکلامپسی که به روش طبیعی زایمان کرده‌اند، این نتیجه قابل تعمیم نمی‌باشد و نیازمند بررسی بیشتری است.

نتیجه‌گیری

میزان اثر بخشی فورزماید در کنترل فشار خون پس از زایمان در مبتلایان به پره اکلامپسی شدید نسبت به هیدرالازین بیشتر است.

References:

- 1- Cunningham F, Leveno K, Bloim S, Hauth J, Gilstrap L, Wenstrom K. et al. *Williams obstetrics*. 22th ed trans Ghazi Jahani B. Tehran: Golban Medical Publication; 2005.p. 884-935. [Persian]
- 2- Ansari SH, Shahraz S, Ghaziani T. *Iran Pharma*. Tehran: Teimourzadeh; 2006.p. 324-5. [Persian]
- 3- Scott JR, Gibbs R, Karlan BY, Haney AF. *Danforth's obstetricsand gynecology*. Trans Sarami A, Yazdinzhad A. 9th ed. Tehran: Mehrmah Publication; 2008.p.400-5. [Persian]
- 4- Ascarelli MH, Johnson V, Mc Creary H, Cushman J, May WL, Martin JN Jr. *Post partum preeclampsia*

- management with furosemide: a randomized clinical trial.* *Obstet Gynecol* 2005; 105(1): 29-33.
- 5- Ghanem FA, Movahed A. *Use of antihypertensive drugs during pregnancy and lactation.* *Cardiovasc Ther* 2008; 26(1): 38-49.
- 6- Sagawa N, Kariya M, Kanzaki H, Fujii S, Matsuura S, Mori T. *A case of postpartum hemolytic uremic syndrome with severe elevations of liver enzymes.* *Obstet Gynecol* 1985; 65(5): 761-4.
- 7- Sibai BH. *Diagnosis, prevention, and management of eclampsia.* *Obstet Gynecol* 2005; 105(2): 402-10.
- 8- Xu B, Makris A, Thornton C, Ogle R, Horvath JS, Hennessy A. *Antihypertensive drugs clonidine, diazoxide, hydralazine and furosemide regulate the production of cytokines by placentas and peripheral blood mononuclear cells in normal pregnancy.* *J Hypertens* 2006; 24(5): 915-22.
- 9- Jashnani KD, Rupani AB, Wani RJ. *Maternal mortality: an autopsy audit.* *J Postgrad Med* 2009; 55(1): 12-6.

Furosemide versus Hydralazine for Managing Post Partum Hypertension in Severe Preeclampsia: A Comparative Study

Zabihi Mahmoodabadi A(MD)^{*1}, Nobakht AR(MD)², Behrashi M(MD)³, Musavi GH(MSc)⁴

¹Obstetricians, Shahid sadoughi, University of Medical Sciences, Yazd, Iran

²General physician, Yasouj University of Medical Sciences, Yasouj, Iran

³Department of Gynecology and Obstetrics, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

⁴Department of Biostatistics, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

Received: 9 Aug 2011

Accepted: 11 May 2012

Abstract

Introduction: Gestational hypertension and preeclampsia are important maternal and fetal– infant complications and they can be regarded as the second cause of maternal death as well. The present study aimed to assess the effects of hydralazine and furosemide on blood pressure in sever preeclampsia.

Methods: One hundred patients with severe preeclampsia were enrolled. After spontaneous onset of postpartum diuresis and discontinuation of intravenous magnesium sulfate, patients were randomly assigned to receive either Hydralazine 10mg QID or furosemide 10mg BID for 5 days. Patients' blood pressure was recorded every 6h and the collected data were compared.

Results: Postpartum patients with severe preeclampsia who received furosemide had significantly lower systolic blood pressure by postpartum fifth day (66% compared with 42%, $P=0.016$; $OR=2.6$) compared to those who had hydralazine. On the other hand, the time duration of response to treatment was lower in patients who received hydralazine compared with furosemide (24.3h compared with 31.4h; $P=0.034$).

Conclusion: Furosemide proved to be more effective on blood pressure mean reduction compared with Hydralazine in women with sever preeclampsia.

Keywords: Preeclampsia; Furosemide; Hydralazine

This paper should be cited as:

Zabihi Mahmoodabadi A, Nobakht AR, Behrashi M, Musavi GH. *Furosemide versus hydralazine for managing post partum hypertension in severe preeclampsia: a comparative study*. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2012; 20(4): 482-88.

***Corresponding author: Tel: +98 352 7252115, Email: m.h.fazeli.s@chmail.ir**