

# خون

دوره ۵ شماره ۳ پاییز ۸۷ (۱۷۸-۱۷۳)

## آلودگی باکتریال و تغییرات هموگلوبین در انتقال خون خودی به روش رقیق کردن هم حجم و سریع خون

دکتر فرساد ایمانی<sup>۱</sup>، دکتر فاطمه حاجی محمدی<sup>۲</sup>، دکتر مهدی پناه خواهی<sup>۳</sup>، دکتر فرید کوشی<sup>۴</sup>

### چکیده

#### سابقه و هدف

در انتقال خون خودی به روش رقیق کردن هم حجم و سریع خون (ANH) خون بیماری که می‌خواهد مورد عمل جراحی قرار گیرد (بلافاصله قبل یا بعد از القای بیهوشی) گرفته می‌شود و به جای آن حجم مناسب جایگزین می‌گردد. این خون بر حسب نیاز بیمار، حین یا بعد از عمل به او تزریق می‌شود. این روش انتقال خون خودی، فاقد خطرات انتقال خون به روش همولوگ، به خصوص ابتلا به بیماری‌های عفونی است، اما احتمال ایجاد آلودگی باکتریال وجود دارد. بررسی این موضوع خصوصاً در ایران، به بهبود کیفیت این نوع انتقال خون کمک می‌کند. این مطالعه با هدف بررسی میزان آلودگی باکتریال در انتقال خون به روش رقیق کردن، انجام شد.

#### مواد و روش‌ها

در یک مطالعه مقطعی (Cross-sectional)، میزان آلودگی باکتریال با روش اتولوگ در ۹۶ کیسه خون از ۷۱ بیمار در ۲ مرکز درمانی جداگانه در تهران، طی مدت ۲ سال بررسی شد. از هر بیمار ۱ تا ۳ کیسه خون گرفته شد. در طی خونگیری، کیسه‌های خون به شریان بیماران وصل شد. قبل از تزریق مجدد، از هر کیسه ۱۰ میلی‌لیتر خون جدا شد و توسط محیط کشت وجود آلودگی باکتریال سنجیده شد. یافته‌ها توسط آزمون t و نرم‌افزار SPSS ۱۱ تجزیه و تحلیل شدند.

#### یافته‌ها

جمعاً ۹۶ کیسه جمع‌آوری شد که تمام نمونه‌های کشت خون منفی بودند. در اثر انتقال خون خودی، در ۷۸/۹٪ بیماران هیچ خون همولوگی نیاز نشد (کاهش انتقال خون همولوگ داشتیم). ۷ بیمار (۹/۸٪ بیماران) هموگلوبین بعد عمل زیر ۱۰ و میانگین خونریزی حین عمل ۲۴۵۷ میلی‌لیتر داشتند. در حالی که این بیماران با این حجم خونریزی به طور متوسط فقط یک کیسه و یک چهارم کیسه خون همولوگ دریافت کردند. میانگین هموگلوبین قبل عمل ۱۴/۵۳ گرم درصد و هموگلوبین بعد عمل ۱۲/۴۴ گرم درصد بود.

#### نتیجه‌گیری

در این مطالعه که در ۲ مرکز جداگانه انجام شد، هنگام انتقال خون خودی به روش رقیق کردن هم حجم و سریع خون، موردی از آلودگی باکتریال دیده نشد که نشان‌دهنده ایمن بودن این روش انتقال خون خودی از نظر آلودگی باکتریال است.

**کلمات کلیدی:** انتقال خون خودی، باکتری، هموگلوبین

تاریخ دریافت: ۱۶/۹/۱۸

تاریخ پذیرش: ۱۷/۶/۱۶

۱- مؤلف مسؤول: متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه - استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان سینا - حافظ جنوبی - میدان حسن‌آباد - کدپستی:

۱۱۳۶۷۴۶۹۱۱

۲- متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه - استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان امیراعلم

۳- متخصص بیهوشی و مراقبت‌های ویژه - استادیار دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان سینا

۴- فلوشیپ هماتوپاتولوژی - دانشیار دانشگاه علوم پزشکی تهران - بیمارستان سینا

## مقدمه

پیشگیری از عوارض انتقال خون هومولوگ، امکان مصرف گروه‌های خونی نادر و به صرفه بودن انتقال خون خودی (اتولوگ)، مهم‌ترین دلایل استفاده از خون خودی به جای خون هومولوگ است. یک روش انتقال خون خودی، رقیق کردن هم حجم و سریع خون است که در اتاق عمل انجام می‌شود. در این روش، بلافاصله قبل یا بعد از القای بیهوشی، خون بیماری که قرار است مورد عمل جراحی قرار گیرد گرفته می‌شود و به جای آن حجم مناسب جایگزین می‌گردد. این خون در زمان نیاز بیمار به او تزریق می‌شود.

فواید این نوع انتقال خون خودی شامل به صرفه بودن از نظر اقتصادی، حذف خطاهای دفتری، کاربرد آسان، دسترسی راحت‌تر در موارد فوری، جلوگیری از عوارض ذخیره خون، جلوگیری از کاهش حرارت، حفظ پلاکت، بهبود خون‌رسانی بافت‌ها در نتیجه کاهش چسبندگی خون و قابلیت انجام آن در مواردی که شستشوی خون ممنوعیت دارد، می‌باشد. عوارض آن شامل اختلال انعقادی ناشی از رقیق شدن فاکتورهای انعقادی، تورم بافت‌های محیطی (در صورت استفاده از مایع کریستالوئید جهت جایگزینی حجم) و آلودگی باکتریال حین خونگیری (Blood Salvage) است (۱).

در چندین مطالعه از جمله مطالعه‌ای در ژاپن مشخص شده است در روش BS شیوع مثبت شدن کشت باکتریال در نمونه‌های خون اتولوگ به علت آلودگی توسط هوای اتاق عمل و غبار موجود در آن بیشتر از دو روش دیگر اتولوگ است (۱۲٪ الی ۹۶٪) و شایع‌ترین جرم باکتریال استافیلوکوک اپیدرمیس می‌باشد (۸-۲). تنها در ژاپن آلودگی باکتریال واضحاً کمتر (۰/۴٪) گزارش شده است. محققین این مطالعه معتقد بودند این رقم (به علت روش مطالعه) کمتر از مقدار واقعی بوده، هر چند موردی از عفونت زود هنگام بعد از عمل در این بیماران دیده نشده است (۹). در این زمینه مطالعه‌ای طی مدت ۲ سال در ژاپن انجام شد و از مجموع ۱۱۷ واحد خون ANH (Acute Normovolemic Hemodilution)، ۳ مورد (۲/۶٪) کشت مثبت داشتند و هر سه مورد استافیلوکوک اپیدرمیس بود (۸). مطالعه دیگری که

توسط انجمن انتقال خون اتولوگ ژاپن در این کشور انجام شد، در روش ANH بین ۱۲۴۷ واحد خون، موردی از آلودگی باکتریال دیده نشد. هر چند عوارض دیگری از این روش (شامل افت فشار خون، انعقاد، هیپوکلسمی، ناکافی بودن حجم خون) را ذکر کرده بود (۹). مطالعه دیگری در فرانسه، شیوع آلودگی باکتریال را در انتقال خون اتولوگ و هومولوگ یکسان گزارش کرده، عامل زمان را مهم‌ترین عامل افزایش این آلودگی ذکر کرده است (۱۰). با توجه به عامل زمان و توجه به این نکته که در ANH زمان نگهداری خون بسیار کوتاه است، می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که شیوع آلودگی باکتریال در این روش اتولوگ، نسبت به اتولوگ قبل از عمل و هومولوگ کمتر است.

از مطالعه‌های فوق، فقط ۲ مورد آلودگی باکتریال در روش ANH را گزارش کرده‌اند. یک مورد شیوع را ۲/۶٪ عنوان کرده و مورد دیگر نیز در یک مطالعه گزارش موردی بوده است. هم چنین در این مطالعه‌ها در مورد نوع کیسه خون توضیح خاصی داده نشده است، در حالی که در ایران کیسه خون مخصوص ANH وجود ندارد و کیسه خون، مخصوص انتقال خون هومولوگ می‌باشد (در این مطالعه اجباراً از این کیسه‌ها با تغییراتی استفاده شده است). به همین دلیل مطالعه‌ای در مورد عارضه شیوع آلودگی باکتریال انجام شد تا میزان سلامت این روش مورد بررسی قرار گیرد.

## مواد و روش‌ها

مطالعه انجام شده از نوع مقطعی و توصیفی بود. بیماران آماده عمل جراحی که احتمال خونریزی بیش از ۱ لیتر (یا ۲۵٪ حجم خونشان) در آن‌ها وجود داشت، در این مطالعه بررسی شدند. داشتن معیارهای اتولوگ انتقال خون ANH شامل موارد زیر از عوامل ورود به مطالعه بودند:

احتمال نیاز به تجویز خون ناشی از خونریزی بیش از ۱۰٪ حجم خون، هموگلوبین قبل از عمل حداقل ۱۲ گرم درصد، فقدان امراضی از قبیل نارسایی واضح کرونر، ریوی، کلیوی، کبدی شدید، فقدان فشار خون بالای شدید و فقدان عفونت و تومور قابل انتقال از محل عمل، وجود تب و اسهال (از ۳ روز قبل)، وجود اقدامات درمانی

## خون

دوره ۵، شماره ۳، پاییز ۸۷

استریلیتی با سرنگ ۱۰، جدا شد و در داخل محیط‌های کشت خون (محیط BHI) که قبلاً به همراه کیسه‌های خون از آزمایشگاه بیمارستان مربوطه تهیه شده بود، ریخته و پس از پشت‌نویسی در پایان عمل به آزمایشگاه فرستاده شد. داده‌ها به وسیله نرم‌افزار SPSS ۱۱ تجزیه و تحلیل شدند. از آزمون paired t test و از ضریب پیرسون برای بیان ارتباط استفاده شد. p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار تلقی شد.

### یافته‌ها

در مجموع ۹۶ نمونه (کیسه خون خودی)، هیچ مورد کشت مثبت نداشتیم. میزان خونریزی حین عمل حداقل ۴۰۰ و حداکثر ۴۰۰۰ میلی‌لیتر با میانگین ۱۲۷۵/۳۵ و انحراف معیار ۸۱۷/۶۱۳ بود. هیچ کدام از کیسه‌های خون خودی دور ریخته نشد. در مورد ۸ کیسه، علی‌رغم این که میزان خونریزی حین عمل ۵۰۰ میلی‌لیتر برآورد شد (قبل از عمل احتمال خونریزی بیش از ۱ لیتر بود و لذا انجام خونگیری به منظور انتقال خون خودی، مجاز دانسته شد، اما در طی عمل فقط نیم لیتر خونریزی رخ داد)، این خون به بیمار تزریق شد. در ۵ مورد کمی از خون داخل کیسه لخته شده بود که به وسیله فیلتر مشکلی در تزریق وجود نداشت. در ۲ مورد هم واکنش آلرژیک به صورت کهیر دیده شد. در اثر انتقال خون خودی در ۷۸/۹٪ بیماران (۵۶ بیمار) هیچ خون همولوگی نیاز نشد. میانگین هموگلوبین قبل عمل ۱۴/۵۳ گرم درصد با انحراف معیار ۱/۷۲ و هموگلوبین بعد عمل ۱۲/۴۴ گرم درصد با انحراف معیار ۱/۹۵ بوده است (p < ۰/۰۰۱).

زمان نگهداری واحدهای خون خودی در اتاق عمل برای اولین کیسه، میانگین ۱۲۴/۹۲ دقیقه با انحراف معیار ۴۳/۶۸، دومین کیسه ۶۴/۷۱ دقیقه با انحراف معیار ۴۷/۱۵ و سومین کیسه ۵۰ دقیقه بود. در مطالعه حاضر از ۷۱ بیمار که انتظار خونریزی بیش از ۱۰۰۰ میلی‌لیتر در آن‌ها وجود داشت و لذا نیازمند تجویز خون همولوگ می‌شدند، با انجام ANH فقط ۱۵ بیمار نیازمند تجویز خون همولوگ شدند (محدوده اطمینان ۸۷/۷٪ - ۶۷/۵٪). این میزان نشان‌دهنده تاثیر و کارایی ANH در بیماران است. در ۵۶ بیمار به جای انتقال خون همولوگ، خون خودی استفاده

دندانپزشکی، جایگزینی کاتتر در بدن و در حال درمان آنتی‌بیوتیکی بودن از معیارهای خروج از مطالعه بود. ۹۶ نمونه از ۷۱ بیمار گرفته شد. مطالعه در اتاق عمل ۲ بیمارستان تخصصی تهران، از فروردین ۱۳۸۲ لغایت اسفند ۱۳۸۳ (۲ سال) انجام شد.

محل خونگیری با بتادین ضد عفونی شد. چون محل خونگیری باید از وریدهای مرکزی یا محیطی بزرگ و یا شریان رادیال باشد (رگ‌هایی که جریان خون ضعیف دارند سبب لخته شدن می‌گردند)، به جز چند مورد اندک که از ورید مدین کوییتال خون گرفته شد، در اکثر قریب به اتفاق بیماران از شریان رادیال دست توسط آنژیوکت شماره ۲۰ صورتی (به جای استفاده از سوزن خود کیسه) جهت خونگیری استفاده شد.

میزان خونی که از بیمار گرفته شد طبق فرمول ذیر محاسبه گردید:

$$EBV = (Hct\ initial - Hct\ final) / Hct\ average$$

EBV: حجم خون تخمینی بیمار

V: حجم خون دریافت شده از بیمار

Hct Initial: هماتوکریت اولیه

Hct final: هماتوکریت نهایی قابل قبول

Average Hct: هماتوکریت میانگین

میزان حجم خون در مردان عبارت است از وزن بیمار به کیلوگرم  $\times 70$  میلی‌لیتر.

میزان حجم خون در زنان عبارت است از وزن بیمار به کیلوگرم  $\times 65$  میلی‌لیتر.

برای جلوگیری از انعقاد خون در زمان خونگیری، کیسه خون بر روی دستگاه تکان‌دهنده مخصوص قرار داده شد. خون گرفته شده در کیسه‌های استاندارد حاوی CPDA-1 جمع‌آوری شد. هم زمان از دست دیگر بیمار، مایع کریستالوئید (رینگر یا نرمال سالین) به میزان ۳ برابر حجم خون به بیمار تجویز شد. مدت زمان خونگیری ۱۰ تا ۱۲ دقیقه بود. روی کیسه‌های خون، مشخصات بیمار پشت‌نویسی شد. با توجه به این که مدت کلیه اعمال جراحی زیر ۸ ساعت بود، خون در هوای اتاق نگهداری شد تا عملکرد پلاکت‌ها دست نخورده باقی بماند. قبل از تزریق مجدد، ۱۰ میلی‌لیتر از خون کیسه‌ها با رعایت شرایط

است (۱۶/۵۰ در برابر ۱/۳۴) (۱۲). سوتنبرگ نیز ریسک عفونت باکتریال در انتقال خون هومولوگ را در مقایسه با انتقال خون خودی به طور متوسطی بیشتر گزارش کرده است (۱۳). واندرا لاین مهم‌ترین عاملی که سبب تمایل به استفاده از انتقال خون خودی شده است را افزایش مقدار عفونت‌های باکتریال بعد از عمل و نارسایی چند ارگان پس از انتقال خون هومولوگ گزارش کرده است (۱۴).

تاکنون ۲ مطالعه در مورد شیوع آلودگی باکتریال در روش ANH گزارش شده است. یک مورد شیوع را ۲/۶٪ عنوان کرده و دیگری هم گزارش موردی بوده است (۸، ۹). چون باکتری شایع در مطالعه‌های قبلی استافیلوکوک اپیدرمیس بود که این میکروب در محیط‌های معمولی قابل رشد و تشخیص است، نیاز به تجهیزات مدرن‌تر و مجهزتر نمی‌باشد. در مطالعه حاضر ضد عفونی کردن محل خونگیری با بتادین و نه با الکل انجام شد، در مطالعه‌های قبلی ذکری از نحوه ضد عفونی کردن محل خونگیری نشده است، که شاید یکی از علل عدم مثبت شدن نمونه‌ها در این مطالعه بوده است. از طرفی در مطالعه حاضر نمونه‌ها در دو آزمایشگاه دانشگاهی مختلف بررسی شدند، عدم وجود کشت مثبت نشانگر رعایت نکات بهداشتی توسط پرسنل بیهوشی انجام دهنده مطالعه بوده است.

### نتیجه‌گیری

از یافته‌های این مطالعه می‌توان نتیجه گرفت که انجام انتقال خون خودی (اتولوگ) به روش رقیق کردن هم حجم و سریع که از مفیدترین روش‌ها برای کاهش نیاز به خون هومولوگ با عوارض متعدد است را می‌توان با رعایت نکات فوق، بدون خطر آلودگی باکتریال و با کاهش بی‌خطر هموگلوبین انجام داد.

### تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از دکتر عباس قربانپور که در انجام این مطالعه ما را یاری کردند، کمال تشکر را دارند.

شد یعنی ۷۸/۹٪ کاهش انتقال خون هومولوگ دیده شد. از مجموع ۷۱ بیمار، ۷ بیمار (۹/۸٪) هموگلوبین بعد عمل زیر ۱۰ gr/dl داشتند. در این بیماران میانگین هموگلوبین قبل از عمل ۱۲/۹۷ gr/dl، میانگین هموگلوبین بعد از عمل ۹/۲۱ gr/dl و میانگین خونریزی حین عمل ۲۴۵۷/۱۱ gr/dl بود. به طور متوسط هر بیمار ۱/۴ کیسه خون هومولوگ دریافت کرده بود. از آن جایی که هر واحد خون ۱۰٪ ± ۴۵۰ میلی‌لیتر است، به طور متوسط به میزان ۱ واحد هموگلوبین (۳ عدد هماتوکریت) را بالا یا پایین می‌برد. علی‌رغم خونریزی شدید در این بیماران و تغییرات ناچیز هموگلوبین بعد از عمل، می‌توان به اهمیت ANH در هموستاز و تثبیت همودینامیک بیمار پی برد. بین میزان هموگلوبین‌های قبل و بعد از عمل (یعنی تغییرات هموگلوبین) و میزان خونریزی حین عمل، ارتباط خطی وجود داشته، ضریب همبستگی این ارتباط ۰/۵۱ بود که نشان‌دهنده تغییرات بیشتر هموگلوبین به تناسب میزان خونریزی است و معنی‌دار است ( $p < 0/001$ ). در نتیجه با کاهش هر چه بیشتر میزان خونریزی حین عمل می‌توان از تغییرات هموگلوبین بعد از عمل و تغییرات همودینامیک اجتناب نمود که یکی از این راه‌ها ANH است.

### بحث

مطالعه‌های اخیر نشانگر این است که یکی از فواید مهم انتقال خون خودی، کاهش عفونت‌های باکتریال می‌باشد. در مطالعه متیو شیوع باکتری می‌منتقله توسط انتقال خون هومولوگ ۰/۲۱ مورد در هر ۵ میلیون انتقال خون گزارش شده است. خصوصاً که در انتقال خون هومولوگ، پلاکت‌ها به صورت جداگانه تجویز می‌شوند و احتمال آلودگی واضح‌تر است در حالی که در انتقال خون خودی ANH پلاکت جداگانه تجویز نمی‌شود (۱۱). در مطالعه مورفی شیوع آلودگی باکتریال ناشی از انتقال خون هومولوگ ۱۰ برابر انتقال خون خودی گزارش شده

### References :

- 1- Miller RD. Transfusion Therapy. Fleisher LA. Miller's Anesthesia. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone; 2006: p. 1799
- 2- Bland LA, Villarino ME, Bacteriologic and endotoxin analysis of salvaged blood used in autologous transfusions during cardiac operations. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1992; 103:582-8.
- 3- Ezzedine H, Baele P, Robert A. Bacteriologic quality of intraoperative autotransfusion. *Surgery* 1991; 109:259-64.
- 4- Schwieger IM, Gallagher CJ, Finlayson DC, Daly WL, Maher KL. Incidence of Cell-Saver contamination during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1989; 48:51-3.
- 5- Wollinsky KH, Oethinger M, Buchele M, Kluger P, Puhl W, Mehrkens HH. Autotransfusion-bacterial contamination during hip arthroplasty and efficacy of cefuroxime prophylaxis. *Acta Orthop Scand* 1997; 68:225-30.
- 6- Kudo H, Fujita H. Cytological and Bacteriological Studies of Intraoperative Autologous Blood in Neurosurgery. *Surg Neurol* 2004; 62:195-200
- Andreasen A. Autologous Transfusion of Shed Mediastinal Blood After Coronary Artery Bypass Grafting and Bacterial Contamination. *Ann Thorac Surg* 2001; 72:1327-30
- 7- Sugai Y, Sugai K. Current status of bacterial contamination of autologous blood for transfusion. *Transfusion & Apheresis Science* 2001; 24: 255-259
- 8- Ohto H, Fuji T. A survey of autologous blood collection and transfusion in Japan in 1997. *Transfusion Science* 2000; 22: 13-18
- 9- Schved JF. Preoperative autologous blood donation: a therapy that needs to be scientifically evaluated. *Transfusion clinique et biologique* 2005;12: 365-369
- 10- Kuehnert MJ, Roth VR, Haley NR, Gregory KR, Elder KV, Schreiber GB, *et al.* Transfusion-transmitted bacterial infection in the United States, 1998 through 2000. *Transfusion* 2001; (41)12:1493-99
- 11- Murphy P, Heal JM, Blumberg N. Infection or suspected infection after hip replacement surgery with autologous or homologous blood transfusions. *Transfusion* 1991; (31)3: 212-17
- 12- Sonnenberg FA, Gregory P, Yomtovian R, Russell LB, Tierney W, Kosmin M, *et al.* The cost-effectiveness of autologous transfusion revisited: implications of an increased risk of bacterial infection with allogeneic transfusion. *Transfusion* 1999; (39)8: 808-17
- 13- Vanderlinde ES, Heal JM, Neil Blumberg. Autologous transfusion. *BMJ* 2002; 30: 324(7340): 772-775

## Bacterial contamination at ANH autologous transfusion

Imani F.<sup>1,2</sup> (MD), Hajimohamadi F.<sup>1,3</sup> (MD), Panah Khahi M.<sup>1,2</sup> (MD), Kosari F.<sup>1,2</sup> (MD)

<sup>1</sup>Tehran University of Medical Sciences, Iran

<sup>2</sup>Sina Hospital, Tehran, Iran

<sup>3</sup>Amir Alam Hospital, Tehran, Iran

### Abstract

#### **Background and Objectives**

In Acute Normovolemic Hemodilution (ANH) which is practiced in operating room, whole blood is removed from a patient (while restoring the circulating blood volume with simultaneous infusions of suitable volume) shortly before or after the induction of anesthesia. This method is devoid of the major complications of homologous transfusion especially infectious diseases, except for the risk of bacterial contamination. This study aimed to evaluate the rate of blood contamination in ANH autologous transfusion.

#### **Materials and Methods**

In a cross sectional study, prevalence rates of bacterial contamination at ANH autologous transfusions on 71 patients in two separate centers in Tehran were compared. From each patient, 1-3 blood bags were taken from arterial line. Before transfusion, 10ml of the blood was sampled and cultured in "Brain Heart Infusion Broth". After inspecting the cultures, the bacterial contamination rate was calculated.

#### **Results**

There were 96 samples but no positive culture was reported. The mean peri-operation bleeding of 7 patients (9.8%) was 2457 ml and their Hb counts was low (<10). It is while they received on average only 1.4 bags of homologous blood, The mean Hb counts before operation and after were 14.53 and 12.44, respectively.

#### **Conclusions**

In this study which was performed at two separate medical centers no bacterial contamination due to ANH transfusion was observed showing ANH safety as far as bacterial contamination is concerned.

**Key words:** Bacteria, Hemoglobin, Autologous transfusion  
*SJIBTO 2008; 5(3): 173-178*

Received: 8 Dec 2007

Accepted: 6 Sep 2008

Correspondence: Imani F., Anesthetist, Assistant Professor of Tehran University of Medical Sciences. Sina Hospital. South Hafez St. Hasan Abad Sq, Tehran, Iran.  
P.O.Box: 1136746911, Tehran, Iran. Tel: (+9821)66701042; Fax : (+9821)66716545  
E-mail: imanifar@sina.tums.ac.ir