Journal of Ardabil University of Medical Sciences

Vol.15, No.3, Autumn 2015, Pages 277 - 282

Prevalence of Human Leukocyte Antigen (HLA DQ2 and DQ8) in Celiac Disease in Patients with Irritable Bowel Syndrome

Houshiyar A [1], Fouladi N *[2], Ghorbani F [3], Mohammadi R [4], AlimohammadiAsl H [5]

1. Department of Internal Medicinal, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
2. Department of Community Medicine, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
3. Department of Internal Medicinal, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
4. Department of Nursing, Faculty of Nursing and Midwifery, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran.
5. Department of Basic Sciences, Faculty of Medicine, Ardabil University of Medical Sciences, Ardabil, Iran

**** Corresponding author.*** Tel: +984533510052 Fax: +984533510060 E-mail: n.fouladi@arums.ac.ir

Received: May 11, 2015 Accepted: Aug 15, 2015

ABSTRACT

Background &objectives: Celiac disease is a gastrointestinal disorder that genetic factors have a role on its pathogenesis. The aim of the present study was to determine HLA alleles encoding HLA DQ2 and HLA DQ8 in patients with celiac disease.

Methods: This descriptive analytical study was conducted on 105 patients with IBS whom referred to the gastroenterology unit in Ardabil, Iran. The patients with positive celiac serology of IgA anti-tTG test were done an endoscopic duodenal biopsy. HLA DQ2 and DQ8 testings were performed on patients. Data were analyzed using descriptive statistics together with Mann-Whitney U and Fisher's exact tests by SPSS-16.

Results: 14 patients were found positive for IgA antibodies against tTG. From these 14 patients 2(14.3%) were male and 12 (85.71%) female. All of 14 patients (100% of case) had also abnormal intestinal pathology according to the modified Marsh classification and 10 patients had type IIIC. 11 patients had only HLA DQ2, 2 patients had only HLADQ8, and one patient had both HLADQ2 andDQ8.

Conclusion: Most of patients had positive HLA D Q2. The present study emphasizes that HLA genotypes are an important background to CD development.

Keywords: Celiac Disease; Irritable Bowel Syndrome; HLADQ2; HLA DQ8.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-25]

بررسی HLADQ2 و $HLADQ_8$ در بیماران مبتلا به سلیاک تشخیص داده شده در بین بیماران با سندرم روده تحریک‌پذیر

افشین هوشیار[1]، نسرین فولادی[2]*، فاطمه قربانی[3]، راحله محمدی[4]، حسین علی محمدی اصل[5]

۱. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران ۲. گروه پزشکی اجتماعی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران ۳. گروه داخلی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران ٤. گروه پرستاری، دانشکده پرستاری و مامایی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران ۵. گروه علوم پایه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اردبیل، اردبیل، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰٤۵۳۳۵۱۰۰۵۲ فاکس: ۰٤۵۳۳۵۱۰۰۶۰ پست الکترونیک: n.fouladi@arums.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: بیماری سلیاک بیماری گوارشی است که عوامل ژنتیکی در بروز آن دخیل می‌باشند. مطالعه حاضر با هدف تعیین HLA DQ2 و HLADQ8 در بیماران با سرولوژی مثبت سلیاک تشخیص داده شده در بین بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر انجام گرفت.

روش کار: این مطالعه توصیفی تحلیلی مقطعی بر روی ۱۰۵ بیمار مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر مراجعه کننده به درمانگاه گوارش مرکز آموزشی درمانی امام خمینی اردبیل انجام شد. تمامی بیماران تحت آزمون IgATTGAnti به روش Elisa قرار گرفتند. بیماران با تشخیص سلیاک تحت HLA typing و آندوسکوپی و بیوپسی قرار گرفتند و سطح HLA DQ2 و HLA DQ8 در آنها اندازه گیری شد. داده ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-16 و روش‌های آماری توصیفی و تست‌های یو- مان ویتنی و تست دقیق فیشر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که ١٤ بیمار از ١٠٥ بیمار مبتلا به سندرم روده تحریک پذیر مبتلا به سلیاک بوده و از این تعداد ١٢ نفر از نمونه‌ها زن و ٢ نفر مرد بودند. اکثریت بیماران مبتلا به سلیاک (٧١/٤٪) از نظر پاتولوژی روده باریک بر اساس بیوپسی دارای مارش IIIc بودند. نتایج HLA typing بیماران نشان داد که اکثریت آنها (١١ نفر، ٧٨/٥٧ ٪) HLA DQ2 مثبت داشتند. یک نفر HLA DQ2 و HLA DQ8 مثبت بود و ٢ نفر HLA DQ8 مثبت داشتند.

نتیجه گیری: نتایج HLA typing بیماران نشان داد که اکثریت آنها H LA DQ2مثبت داشتند. مطالعه ی حاضر نشان داد که ژنوتیپ های HLA می توانند نقش مهمی در ایجاد بیماری سلیاک داشته باشند .

واژه‌های کلیدی: سلیاک، HLA typing، سندرم روده تحریک پذیر، HLADQ2، $HLADQ_8$

دریافت: ٩٤/٢/٢١ **پذیرش:** ٩٤/٥/٢٤

مقدمه

سندرم روده تحریک‌پذیر[1] (IBS) یکی از شایع‌ترین اختلالات بالینی و جزء شناخته‌شده ترین آنها می‌باشد. حدود ٢٠-١٠ درصد از بزرگسالان و نوجوانان در سراسر دنیا علائم و نشانه‌هایی دارند که با IBS منطبق است [٢,١]. بیشترین فراوانی سلیاک در بیماران مبتلا به IBS در ایران ١٢/٦٦ درصد از بندرعباس گزارش شده است [٣]. سلیاک یکی از علت‌های شایع سوء جذب یک یا چند ماده غذایی بویژه در بین سفیدپوستان اروپایی می‌باشد. میزان شیوع سلیاک در خاورمیانه نیز همانند اروپا می‌باشد. سلیاک یکی ازشایع‌ترین علل اسهال مزمن در ایران، عراق وکویت می‌باشد [٤]. به نظر می‌رسد عوامل ژنتیکی در بروز بیماری سلیاک دخیل باشند. تقریبا تمامی بیماران مبتلا به اسپروی سلیاک دارای HLA-DQ8 می‌باشند. هرچند بخشی از تمامی افراد دارای HLA DQ8 دچار سلیاک می‌شوند ولی فقدان DQ8

[1] Irritable Bowel Syndrome

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-25]

تشخیص سلیاک را رد می‌کند [۵]. همراهی سلیاک با ژن‌های مرتبط با HLA مانند DQ8-DQ2-DR517 به اثبات رسیده است [۶]. همچنین ژن‌های دیگری مانند 5q33-31 و P13-01 19 نیز که خارج از محدوده HLA می‌باشند، در این بیماران دیده شده‌اند [۸,۷]. اخیرا به نقش آنتی‌بادی‌های علیه ترانس گلوتامیناز ۲ نیز در ایجاد این بیماری اشاره شده است. این ماده یک آنزیم وابسته به یون کلسیم می‌باشد که باعث حذف گروه‌های آمیدی اختصاصی از گلوتامین می‌شود، در نتیجه باعث افزایش تمایل اتصال پپتیدهای گلیادین به DQ2 و DQ8 می‌شود [۹]. در یک مطالعه که در برلین روی ۱۰۲ بیمار مبتلا به IBS انجام گرفت، معلوم گردید که ٤١ بیمار مبتلا به سلیاک در بین آ نها وجود داشت که اکثر بیماران مبتلا به سلیاک از نظر HLADQ8 مثبت بودند و در بیماران با IBS، ۳۵٪ HLA DQ2 مثبت داشتند. پس HLA DQ2 و افزایش آنتی‌بادی بافتی در ارتباط سلیاک مارکرهایی هستند که می‌تواند سلیاک محض را در زیرگروه‌های IBS مشخص نماید [۱۰]. این مطالعه بخشی از یک مطالعه بزرگتر برای تعیین سلیاک در بیماران با تشخیص سندرم روده تحریک‌پذیر در مراجعه‌کنندگان به درمانگاه گوارش بیمارستان امام خمینی اردبیل می‌باشد [۱۱] که با هدف تعیینHLA DQ2, HLADQ8 در بیماران با سرولوژی مثبت سلیاک تشخیص داده شده انجام گرفت.

روش کار

طی مطالعه مقطعی ۱۰۵ بیمار با تشخیص قطعی سندرم روده تحریک‌پذیر بر اساس کرایتریاهای Rome III مراجعه کننده به درمانگاه گوارش مرکز آموزشی درمانی امام خمینی اردبیل مورد مطالعه قرار گرفتند. نمونه‌ها همگی با تشخیص فوق تخصص گوارش و بر اساس معیار Rome III به سندرم روده تحریک‌پذیر مبتلا بودند. ازتمامی بیماران رضایت‌نامه شفاهی آگاهانه جهت شرکت در مطالعه اخذ شد. تمامی بیماران تحت آزمایشات شمارش سلول‌های خونی و اندازه‌گیری اندکس‌های خونی با دستگاه سل‌کانتر و شمارش افتراقی گلبول‌های سفید و تشخیص مرفولوژیک گلبول‌های قرمز با استفاده از لام رنگ شده خونی با رنگ‌آمیزی گیمسا قرار گرفتند. آزمایشات با سل کانتر Sysmex انجام شد. تست سرولوژیک تعیین TTGAntiIgA به روش الیزا با Stat fax مدل ۳۰۳ آمریکایی با واحد U/ml با کیت Otto-Hahn-Str.16،D-34123 Kassel Germany، IMMUNOLAB GmbH انجام شد که Upper limit نرمال برای این تست ۱۰ در نظر گرفته شد.

در صورت مثبت شدن سرولوژی، آندوسکوپی و بیوپسی از دئودنوم انجام شد. برای بیماران سلیاک مثبت مارش گریدینگ انجام شد. درجات گرفتاری با درجه بندی مارش جهت بررسی پاتولوژی روده باریک بیماران با ۵ درجه بندی بکار گرفته شد.

از ۱۰۵ بیمار مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر در ١٤ نفر از آنان بیماری سلیاک تشخیص داده شد. در مرحله بعدی ١٤ بیمار IBS با تشخیص قطعی سلیاک تحت نمونه‌گیری نمونه خون جهت HLA typing قرار گرفته و نمونه‌ها در آزمایشگاه نور تهران تحت آنالیز HLA به روش Low resolution PCR قرار گرفتند. داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-16 و روش‌های آماری توصیفی و تحلیلی (کای دو، تی تست) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. سطح معنی‌داری آزمون‌ها کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

از ١٤ بیمار مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر با تشخیص قطعی سلیاک، ۱۲ نفر از نمونه‌ها زن و ۲ نفر مرد بودند. دامنه سنی بیماران ۵۵-۲۲ سال با میانگین سنی ٣٤/٩٣±٩/٤٧ سال بود. ٤ نفر (۲۸/۵۷٪) نمونه‌ها نسبت فامیلی داشتند. اکثر بیماران

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-25]

۱۲ نفر (۸۵/۷٪) متاهل بوده و تحصیلات کمتر از دیپلم داشتند. در ۱۰ نفر (۷۱/٤٪) از مبتلایان علائم ثابت بیماران اسهال بود. موردی از یبوست در آنها گزارش نشد. میانگین Hb مبتلایان، ۱۱/۰۹±۱/۵۱۹ گرم در دسی لیتر بود.

نتایج بررسی آندوسکوپی نشان داد که بیشتر بیماران از نظر آندوسکوپی در گروه Erosion قرار داشتند که میانگین سطح anti tTG در این گروه ۷۳/٤۵±۷۰/۲۶ تعیین گردید. در حالی که میانگین anti tTG در موارد آندوسکوپی با Scalloping چین‌ها (۹۲±۷۳/۶۱) بیشتر از سایر موارد بود و کمترین مقدار سطح anti tTG در نتایج آندوسکوپی (۵۱±٤۲/۱۲) مربوط به کاهش یا از بین رفتن چین‌ها بود که در حقیقت مربوط به مراحل انتهایی بیماری است (جدول ۱).

جدول ۱. مقایسه میانگین IgA anti tTG بر حسب یافته‌های آندوسکوپی

سطح IgA anti tTG / یافته‌های آندوسکوپی	تعداد	میانگین
Erosion	۶	۷۳/٤۵±۷۰/۲۶
Scalloping of fold	۳	۹۲±۷۳/۶۱
Loss or reduction of fold	۳	۵۱/٤۶±٤۲/۱۲
ulcer and deformity	۲	۷۰/۵۰±۶۱/۵۱

با توجه به نتایج بیوپسی همه ۱٤ بیمار با سلیاک از نظر پاتولوژی روده باریک پاتولوژی مثبت بودند که پس از مارش گریدینگ ۱۰ (۷۱/٤٪) نفر دارای مارش IIIC و ٤ نفر مارش IIIB بودند. در مارش I، II و IV موردی وجود نداشت. مقایسه میانگین سطح anti tTG با یافته‌های بیوپسی با استفاده از آزمون T ارتباط معنی‌داری نشان نداد (p=۰/۰۷۱). بیشترین سطح anti tTG در گروه بیماران با مارش IIIB بود (۲۳۵±۱۰۱/۹)، در حالی که اکثریت بیماران (۷۱/٤٪) دارای مارش IIIC بودند (جدول ۲).

جدول ۲. مقایسه میانگین IgA anti tTG بر حسب یافته‌های بیوپسی

سطح anti tTG / یافته‌های بیوپسی	تعداد (درصد)	میانگین
مارش III_B	٤ (۲۸/۶)	۲۳۵±۱۰۱/۹
مارش III_C	۱۰ (۷۱/٤)	۱۱۳±۱۰٤/۱

p=۰/۰۷۱

نتایج HLA typing بیماران سلیاکی نشان داد که ۱۱ نفر (۷۸/۵۷٪) $HLADQ_2$ مثبت داشتند. میانگین سطح anti tTG در گروه بیماران سلیاک با HLADQ2 مثبت بیشتر از بیماران $HLADQ_8$ مثبت بود (جدول ۳).

جدول ۳. ارتباط میانگین IgA anti tTG با HLA typing

سطح anti tTG / HLA	تعداد (درصد)	میانگین
DQ_2	۱۱ (۷۸/۵۷)	۱٤۰/۸±۹۳/۲
DQ_8	۲ (۱٤/۲۸)	۲۱۷/۶±۱۲۸/۶
DQ_2, DQ_8	۱ (۷/۱)	۱۰۰

یافته‌های مطالعه همچنین نشان داد که اکثر بیماران از نظر یافته‌های آندوسکوپی در گروه Erosion قرار داشتند که اکثراً نیز $HLA\ DQ_2$ مثبت بودند. همچنین در بیوپسی انجام گرفته از این بیماران مشخص شد که اکثریت بیماران با HLADQ2 مثبت دارای مارش IIIC بودند.

بحث

در مطالعه حاضر بیماریابی سلیاک بر اساس سرولوژی IgA anti tTG انجام شد. در حالی که در مطالعه مسعودی و همکاران IgA, IgG anti tTG استفاده شده بود [۳]. همچنین شهبازخانی در تهران و امامی در اصفهان از IgA anti tTG و IgAEMA استفاده کرده بودند [۱۳,۱۲]. شندی[1] و همکاران نیز در مطالعه خود از کلیه تست‌های سرولوژی سلیاک یعنی IgAEMA و IgA, IgG anti tTG استفاده کرده بودند [۱٤]. وان اسکافی[2] و همکاران نیز در

[1] Shendy
[2] Wahnschaffe

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-25]

مطالعه خود از IgA آنتی گلادیان و ترانس گلوتامیناز بافتی استفاده کرده بودند [۱۰]. مقایسه این نتایج نشان می‌دهد که در صورت اضافه کردن تست‌های سرولوژیک دیگر، شانس پیداکردن بیماران سلیاک بیشتر خواهد بود.

میانگین سنی بیماران در مطالعه حاضر ۱۰/۱٤±۳۱/٤ سال بود. این یافته در مقایسه با مطالعات شهبازخانی و همکاران در تهران [۱۲] و مسعودی و همکاران در بندرعباس پایین‌تر بود [۳]. در این مطالعه از ۱٤ بیمار، مبتلا به سلیاک ۱۲ نفر زن و ۲ نفر مرد بودند، که این نتایج بر خلاف نتایج حاصل از مطالعه در بندرعباس و مطالعه شهبازخانی بود [۱۲,۳]. در این مطالعه در اکثریت بیماران اسهال جزءِ علائم بالینی ثابت بیماران بود. در مطالعه‌ای که توسط محجوب و همکاران انجام گرفت نیز شایع‌ترین علائم بالینی مبتلایان به سلیاک درد شکم و اسهال بوده است [۱۵]. نتایج بیوپسی مبتلایان و بررسی پاتولوژی، بیانگر درگیری روده به شکل درجات بالای مارش بود (IIIB و IIIC)، که این نتایج در مقایسه با مطالعه دکتر مسعودی، شهبازخانی و امامی در اصفهان دارای تفاوت‌های قابل توجه بود، چرا که در مطالعات مشابه ذکرشده، انواع پاتولوژی‌ها از جمله مارش I و II و حتی صفر نیز وجود داشت [۱۳,۱۲,۳]. دلیل بالابودن مارش در بیماران مطالعه حاضر ناشی از مدت زمان طولانی ابتلا به بیماری و انجام مطالعه در حجم نمونه کم می‌تواند باشد.

نتایج HLA نشان داد که بیشترین موارد HLA مربوط به DQ_2 بود (۸۵/۷٪). در مطالعات داخلی مطالعه مشابهی در این رابطه انجام نشده بود، ولی نتایج مطالعه وان اسکافی و همکاران در سال ۲۰۰۷ در برلین و مطالعه اولری[1] و همکاران با نتایج مطالعه حاضر در این خصوص مطابقت داشت و به ترتیب نتایج ۳۹ درصد و ۶۵ درصد را به دست آوردند [۱۶,۱۰]. با توجه به مثبت شدن کلیه موارد بیماران با سرولوژی مثبت از نظر بیوپسی و HLA، مشخص می‌شود که مثبت شدن HLA به ویژه DQ2 در تشخیص سلیاک اثری ندارد و تنها منفی بودن آن ردکننده است. ولی با توجه به عدم انجام این تست برای کلیه بیماران موجود در طرح، روی ویژگی و حساسیت آن نمی‌توان قضاوت نمود.

از محدودیت‌های این مطالعه عدم امکان انتخاب گروه کنترل و نیز محدودیت در انجام آندوسکوپی و بیوپسی برای همه بیماران مبتلا به سندرم روده تحریک‌پذیر بود.

نتیجه گیری

بیماری سلیاک می تواند ارتباط قوی ژنتیکی با HLA-DQ2 و HLA-DQ8 داشته باشد. در صورت منفی بودن هر دو HLA تقریباً می‌توان بیماری را رد کرد. در مطالعه حاضر نیز درصد خیلی زیادی از بیماران HLA-DQ2 مثبت داشتند، لذا پیشنهاد می‌گردد که در بیماران در معرض خطر برای ابتلا به سلیاک از جمله سندرم روده تحریک‌پذیر تست‌های سرولوژی برای بیماری سلیاک مورد بررسی قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این پژوهش حاصل مساعدت‌های مالی دانشگاه علوم پزشکی اردبیل (مربوط به پایان نامه شماره ۰٤) بوده است. از معاونت پژوهشی دانشکده پزشکی، کلیه بیماران شرکت‌کننده در این پژوهش، آزمایشگاه نور تهران و کارکنان کلینیک گوارش اردبیل تشکر و قدردانی می‌شود.

[1] O'Leary

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-25]

References

1- Malekzadeh R, Sachdof A, Fahid-Ali A. Celiac disease in developing countries:Middle East, India and North Africa Best Pract Res Clin Gastroenterol. 2005 Jun; 19(3):351-8

2- Tirgar-Fakheri H, Malekzadeh R, Akbari MR, Sotoudeh M. Prevalence of Celiac disease in north of Iran: Screening of an adult population in Sari. J Gorgan Uni Med Sci. 2004; 6 (1):94-100. [Full text in Persian]

3- Masoodi M, sadeghi S, Moosavi A. celiac Disease in Patients with IBS, Govaresh. Autumn 2007; 12(3):200-4

4- Gujral N, Freeman HJ, Thmson A. Celiac disease: Prevalence, diagnosis, pathogenesis and treatment. World J Gastroenterol. 2012 Nov; 18(42): 6036–6059

5- Dubois P, Hunt K , van Heel D. Sex Differences in HLA DQ in Celiac Disease .Am j Gastroenterol.2009 Mar;104(3):784

6- Kaukinen K, Patranen JT, Maki M, Collin P. HLA-DQ typing in the diagnosis of celiac disease. *Am j gastroenterology.* 2002 May; 97(3): 695-9.

7- Babron MC, Nilsson S, Adamovic S, Naluai AT,Wahlstrom J. Meta and pooled analysis of Europen coeliac disease data. Eur J Hum Genet. 2003 May; 11: 828-34

8- Van Belzen MJ, Meijer JW, SandkuijlL A, Bardoel AF, Mulder PL, Houwen RH, et al . A major non HLA locus in celiac disease maps to chromosome 19. *Gastroenterology* 2003 oct; 125(4): 1032-41.

9- Korponay IR, Haltutunen T, Szalai Z, Laurila K, Kiraly R. Kovacs JB, et al . In vivo targeting of intestinal and extraintestinal trasnglutaminase 2 by celiac autoantibodies. *Gut.* 2004 May; 53(5): 641-8.

10- Wahnschaffe U, Ullrich R, Riecken EO, Schulzke JD. Celiac disease- like abnormalities in a subgroup of patients with Irritable Bowel Syndrom. Gastroenterol. 2001 Dec; 121 (6): 1329- 38

11- Houshiyar A, Fouladi N, Amani F, AlimohammadiAsl H, Ghorbani F. Prevalence of celiac disease in patients with irritable bowel syndrome in Ardabil-Iran (2009-10). J Gorgan Uni Med Sci. 2012; 14 (4):125-129.[Article in Persian]

12- shahbazkhani B, Forootan M, Merat S, Akbar MR, Nasserimogadam S, vahedi M, et al. celiac disease presenting with symptoms of Irritable bowel syndrome. Aliment pharmacolTher. 2003 Jul: 18(2): 231-5

13- Emami MH, Kouhestani S, Gholamrezaei A, Hashemi M. Prevalence of Celiac Disease in Patients with Irritable Bowel Syndrom. Govaresh. 2008 Autumn; 13(3): 192- 7.

14- Shendy ShM, EL-Assaly NM, EL-Ashry NI. Prevalence of celiac disease in Adult patients with symptoms of Irritable Bowel Syndrom: A pilot study. JASMR.2007; 2 (2): 157- 66.

15- Mahjoub F, Farahmand F, Molavi S. Intestinal biopsy and anti endomyosial serologic test in children suspicious for celiac disease: a comparative study in Children Medical Center. Tehran University Medical Journal.2006 Nov; 64(8):69-102.

16- O'Leary C, Wieneke P, Buckley S,O'Regan P,Cronin CC,Quigley EM, et al. Celiac disease and Irritable Bowel-type Symptoms. AmJ Gastroenterol. 2002 Jun; 97(6): 1463-7

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2024-12-25]