ORIGINAL ARTICLE

Analysis of Survival Data in Coronary Artery Disease Patients after Angioplasty Using Cox Regression Model

Kayvan Yusefnezhad[1],
Bizhan Shabankhani[2],
Siavash Etemadinezhad[3],
Jamshid Yazdani Cherati[4],
Safoura Masoomi[5]

[1] Department of Cardiology, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Department of Biostatistics, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Department of Occupational Health, Health Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Psychiatry & Behavioral Sciences Research Center, Department of Biostatistics, Faculty of Health, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Education and Research Center of Heart Disease of Mazandaran

(Received September 17, 2011 ; Accepted December 17, 2011)

Abstract

Background and purpose: Coronary artery disease is one of the major causes of death worldwide and analysis of survival data is important in these patients. The Cox model not only calculates the hazard function but also introduces other significant variables.

Materials and methods: 128 patients referred to Mazandaran Heart Center from 2005 to 2007 and treated by angioplasty were followed till 2012 for major complications.

Results: The time of hospitalization after angioplasty, familial history and diabetes mellitus were variables found significant using Cox Model.

Conclusion: According to our findings, the risk of restenosis in patients treated by angioplasty increases by time. The survival of the patients decreases considerably after 60 months. Hazard rate increases significantly after 70 month.

Key words: Survival, coronary artery disease, angioplasty

J Mazand Univ Med Sci 2012; 22(86): 101-106 (Persian).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و یکم شماره ۸۶ بهمن سال ۱۳۹۰ (۱۰۶-۱۰۱)

تحلیل داده‌های بقاء در بیماران قلبی و عروقی پس از آنژیوپلاستی به کمک مدل رگرسیون کاکس

کیوان یوسف نژاد[۱]
بیژن شعبانخانی[۲]
سیاوش اعتمادی نژاد[۳]
جمشید یزدانی چراتی[۴]
صفورا معصومی[۵]

چکیده

سابقه و هدف: یکی از علل عمده مرگ و ناتوانی در جهان بیماری‌های قلبی و عروقی می‌باشد. تحلیل داده‌های بقاء یکی از مدل‌های کاربردی برای تجزیه و تحلیل داده‌ها در این بخش می‌باشد. مدل کاکس به دلیل وارد نمودن سایر متغیرها در مدل از ویژگی خاصی برخوردار می‌باشد و علاوه بر تابع خطر، متغیرهای معنی‌دار را نیز معرفی می‌کند.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی ۱۲۸ بیمار که از نیمه‌ی دوم سال ۱۳۸۳ لغایت نیمه اول سال ۱۳۸۵ در مرکز قلب مازندران تحت عمل آنژیوپلاستی قرار گرفتند، انجام شد. بیماران تا خرداد سال ۱۳۹۰ تحت پی‌گیری جهت ثبت عوارض عمده قرار داشتند.

یافته‌ها: مدل رگرسیون کاکس در خصوص متغیرهای حاضر در این مطالعه سه متغیر مدت زمان بستری در بیمارستان پس از آنژیوپلاستی، سابقه فامیلی و دیابت را معنی‌دار تشخیص داد.

استنتاج: با گذشت زمان امکان گرفتگی مجدد عروق در بیماران آنژیوپلاستی افزایش یافته و بقاء بیماران پس از ۶۰ ماه به شدت کاهش می‌یابد. همچنین نرخ مخاطره برای این بیماران از ۷۰ ماه به بعد به شدت افزایش می‌یابد.

واژه‌های کلیدی: بقاء، بیماری‌های قلبی و عروقی، آنژیوپلاستی

مقدمه

داده‌های مربوط به زمان وقوع حوادثی چون مرگ پس از تشخیص بیماری، عود بیماری پس از بهبود، طلاق پس از ازدواج، روی آوری مجدد به اعتیاد پس از ترک آن و ... به روش‌های آماری ویژه‌ای برای پیش‌بینی، برآورد و تجزیه و تحلیل داده‌ها نیاز دارد. رفتار مشابه با رفتاری که با سایر داده‌ها همانند وزن، سن، قد و... می‌شود نتیجه رضایت‌بخشی را برای این دسته از داده‌ها به همراه ندارد. تحلیل داده‌های بقاء یک تکنیک آماری پیشرفته در تجزیه و تحلیل این‌گونه از داده‌ها است. بر اساس تئوری‌های این بخش از آمار، برای هر موجود زنده (یا در حال انجام یک فرایند کاری) می‌توان یک زمان شکست (مرگ) در نظر گرفت. در تحلیل داده‌های

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی شماره ۱۴۴- ۸۵ است که توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تامین شده است.

مولف مسئول: سیاوش اعتمادی‌نژاد- ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده بهداشت E-mail: dr.setemadi@yahoo.com

۱. گروه قلب، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۲. گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۳. گروه بهداشت حرفه‌ای، مرکز تحقیقات علوم بهداشتی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۴. مرکز تحقیقات روان پزشکی و علوم رفتاری، گروه آمار زیستی، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی مازندران
۵. مرکز آموزشی درمانی قلب مازندران

تاریخ دریافت : ۹/۶/۲۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۹۰/۷/۲۴ تاریخ تصویب : ۹۰/۹/۲۶

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

بقاء، احتمال مرگ در هر لحظه از زندگی موجود زنده و تابع بقاء او محاسبه می‌شود. مدل‌های طول عمر، کاپلان مایر و رگرسیون کاکس دارای بیشترین کاربرد در این زمینه می‌باشند. مدل کاکس که در این مطالعه از آن استفاده شده است به دلیل وارد نمودن سایر متغیرها در مدل از ویژگی خاصی برخوردار بوده علاوه بر برآورد تابع خطر، متغیرهای معنی‌دار را نیز معرفی می‌کند(۲،۱). در طی دهه‌های گذشته استفاده از آنالیز بقاء در مباحث پزشکی نظیر سرطان، بیماری‌های قلبی و عروقی رواج بسیاری یافته است(۵-۳). یکی از علل عمده مرگ و ناتوانی در جهان بیماری‌های قلبی- عروقی می‌باشد. اصطلاح قلبی- عروقی عبارت از آترواسکلروز و تنگ شدن عروق کرونری قلب است.

عوامل زیادی با بروز بیماری‌های قلبی در ارتباط هستند که عوامل خطر این بیماری نامیده می شوند و عمده این عوامل خطر عبارتنداز: مصرف سیگار، افزایش فشارخون، هیپرکلسترولمی (افزایش LDL و کاهش HDL)، دیابت شیرین و سن بالا. در حال حاضر چندین روش برای درمان این نوع بیماران وجود داردکه عبارتند از: جراحی پیوند بای‌پس عروق کرونر (CABG)، آنژیوپلاستی عروق کرونری از راه پوست (PTCA) و سایر تکنیک‌های مداخله‌ای مربوطه(۶).

روش درمانی آنژیوپلاستی روش کمتر تهاجمی و ارزان‌تر از جراحی بای‌پس عروق کرونر است. ضمن آن‌که تنها نیاز به ۱ تا ۲ روز بستری شدن در بیمارستان را دارد و بیمار می‌تواند زودتر به محیط کار برگردد و فعالیت خود را شروع کند. امروزه به‌دلیل خطر پایین و موفقیت بالا تنها در ایالات متحده سالانه ۴۰۰/۰۰۰ مورد آنژیوپلاستی انجام می‌شود. نکته قابل توجه در این نوع درمان عود مجدد بیماری می‌باشد که نیاز به درمان مجدد را الزامی می‌نماید(۷). چنان‌چه ۶ ماه پس از آنژیوپلاستی، آنژیوگرافی انجام شود در ۴۰ الی ۵۰ درصد از موارد تنگی مجدد مشاهده می‌شود ولی در کمتر از یک سوم این موارد عوارض بالینی تنگی ظاهر می‌شود(۷). تنگی مجدد پدیده‌ای پیچیده است که عوامل زیادی درآن دخالت دارند. در بین عوامل بروز تنگی مجدد، دیابت شیرین، شریان‌های با قطر کوچک، اتساع ناکامل تنگی، خاصیت ارتجاعی عروق، انسداد شریان کرونر قدامی نزولی چپ و تنگی‌های حاوی لخته دارای شیوع بیشتری هستند. مطالعات انجام شده در این زمینه بیشتر معطوف به شناسایی عوامل خطر برای این گروه از بیماران بوده است. در حالی که این مطالعه با هدف پیش‌بینی زمان بروز مجدد عوارض بالینی آنژیوپلاستی به همراه میزان تأثیر متغیرهای مرتبط با این عامل بر اساس آنالیز داده‌های بقاء با استفاده از مدل کاکس انجام شده است. در این مدل برای تمام موجودات زنده یا غیر زنده که دارای طول عمر هستند می‌توان زمان مرگ (زمان از کار افتادن) را در نظر گرفت. در این مطالعه نقطه شروع اولین آنژیوپلاستی و زمان مرگ، گرفتگی مجدد عروق می‌باشد. کلیه بیمارانی که به هر علت در طی مطالعه دچار گرفتگی مجدد عروق نشدند را به عنوان داده ناتمام در نظر گرفته، با استفاده از مدل کاکس، زمان منجر به گرفتگی مجدد عروق را پیش بینی و متغیرهای مؤثر به همراه ضریب اثر آن مشخص شد. عدم دسترسی آسان به بیماران را می‌توان به عنوان اصلی‌ترین کاستی در این مطالعه در نظر گرفت.

مواد و روش ها

مطالعه انجام شده یک مطالعه آینده نگر تاریخی است و بر روی بیمارانی که از نیمه‌ی دوم سال ۱۳۸۳ لغایت نیمه‌ی اول ۱۳۸۵ در مرکز درمانی فاطمه زهرا(س) ساری (مرکز قلب مازندران) تحت آنژیوپلاستی قرار گرفته بودند، انجام شد. در انتخاب نمونه ها نیز از روش سر شماری استفاده گردید. از ۱۵۴ بیمار که با تشخیص تنگی عروق کرونر توسط متخصصین قلب تحت آنژیوپلاستی با استنت فلزی قرار گرفته بودند ۱۲۸ بیمار وارد مطالعه شدند. اطلاعات بیماران نظیر نام، آدرس،

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

تلفن، جنس، سن، مدت بستری، سابقه خانوادگی، دیابت، فشارخون بالا، هایپرلیپیدمی و... ثبت شد. سپس این افراد از نظر عوارض عمده تا خرداد سال ۱۳۹۰ تحت نظر قرار گرفتند (عوارض عمده شامل مرگ به دلیل مشکلات قلبی، سکته قلبی، CABG و PTCA مجدد می‌باشد). به کمک نرم‌افزار آماری SPSS نسخه ۱۸ تحلیل داده‌های بقاء با استفاده از مدل رگرسیونی کاکس بر روی این داده‌ها انجام شد. بیمارانی که تا پایان مطالعه دچار عوارض عمده نشده یا به هر دلیل دیگری از مطالعه خارج شدند به عنوان داده ناتمام محسوب گردیدند. لازم به ذکر است که کلیه استنت‌های به کار رفته برای تمام ۱۲۸ نفر از نوع استنت‌های فلزی بوده است.

یافته ها

از ۱۲۸ بیمار مورد بررسی ۵۶/۳ درصد بیماران مرد و ۴۳/۷ درصد زن بودند. میانگین سن بیماران هنگام آنژیو پلاستی ۱۰/۴ ± ۵۷/۳۵ سال (در مردان ۱۱/۴۹ ± ۵۵/۳۳ و در زنان ۸/۳۷ ± ۵۹/۴۸ سال) بود. آزمون آماری اختلاف معنی داری را در این زمینه نشان می‌دهد($p<0/025$). سن جوان‌ترین بیمار ۲۹ سال و مسن‌ترین بیمار ۸۴ سال بود. جدول شماره ۱ اطلاعات مربوط به شیوع متغیرهای اندازه‌گیری شده در مطالعه را به تفکیک جنس نشان می‌دهد.

جدول شماره ۱: فراوانی متغیرهای طبی توصیفی بیماران آنژیوپلاستی به تفکیک جنس

نام متغیر / جنس	مرد	زن	کل
سابقه فامیلی	٪۴۵/۸	٪۵۰	٪۴۷/۷
دیابت	٪۳۰/۶	٪۴۱/۱	٪۳۵/۲
فشارخون بالا *	٪۴۳/۱	٪۶۹/۶	٪۵۴/۷
هایپرلیپیدمی *	٪۵۶/۹	٪۷۵	٪۶۴/۸
مصرف سیگار*	٪۱۶/۷	۰	٪۹/۴
سابقه MI	٪۴۵/۶	٪۲۵	٪۳۶/۷
PTCA مجدد	٪۵/۶	٪۷/۱	٪۶/۳
CABG	۰	٪۵/۴	٪۲/۳

* آزمون‌های آماری انجام شده ارتباط آماری معنی‌داری را بین متغیرهای فشارخون بالا ($p<0/05$)، هایپرلیپیدمی ($p<0/05$)، مصرف سیگار ($p \sim 0$)، آنفارکتوس میوکارد ($p<0/025$)، با متغیر جنس نشان می‌دهد.

مدل رگرسیون کاکس در خصوص متغیرهای حاضر در مطالعه تنها سه متغیر مدت زمان بستری در بیمارستان پس از آنژیوپلاستی، سابقه فامیلی و دیابت را معنی‌دار تشخیص داده است. جدول شماره ۲ اطلاعات مربوط به این متغیرها را نشان می‌دهد.

جدول شماره ۲: اطلاعات مربوط به متغیرهای معنی دار در مدل رگرسیون کاکس

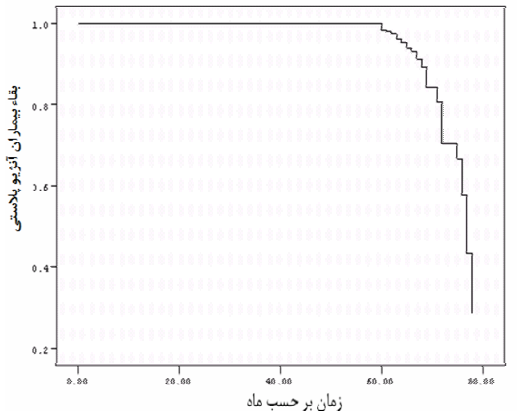
نام متغیر	β	S.E	p	نسبت مخاطره	فاصله اطمینان ٪۹۵ برای نسبت مخاطره
مدت زمان بستری پس از آنژیوپلاستی	۰/۹۳	۰/۴۳۰	۰/۰۳۱	۲/۵۳۴	(۱/۰۹۱ و ۵/۸۸۴)
سابقه فامیلی	۱/۰۷۳	۰/۵۱۲	۰/۰۳۶	۲/۹۲۵	(۱/۰۷۲ و ۷/۹۸۳)
دیابت	۱/۰۶۰	۰/۴۷۶	۰/۰۲۶	۲/۸۸۵	(۱/۱۳۶ و ۷/۳۳۱)

اطلاعات به‌دست آمده در جدول شماره ۲، نشان می‌دهد که، مدت زمان بستری شدن پس از آنژیوپلاستی با ضریب $\beta=0/93$ و $p<0/05$ نرخ خطر را تا ۲/۵۳ برابر افزایش می‌دهد و سبب بالا رفتن تابع مخاطره و پایین آمدن بقاء بیماران می‌شود. سابقه فامیلی با ضریب $\beta=1/073$ و $p<0/05$ نرخ خطر را تا ۲/۹۲ برابر افزایش و سبب بالا رفتن تابع مخاطره و پایین آمدن بقاء بیماران می‌شود. متغیر دیابت نیز با ضریب $\beta=1/06$ و $p<0/05$ نرخ خطر را تا ۲/۸۸ برابر افزایش می‌دهد و سبب بالا رفتن تابع مخاطره و پایین آمدن بقاء بیماران می‌شود.

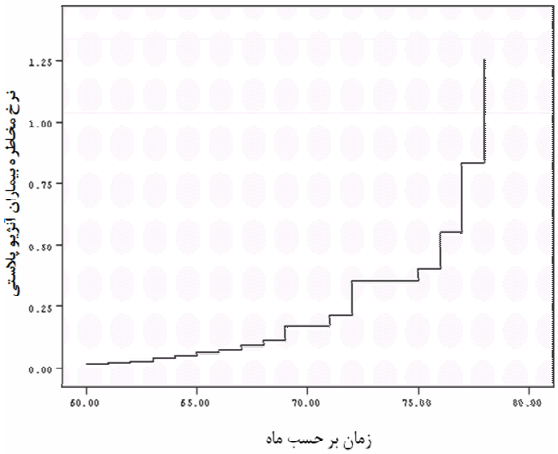
نمودار شماره ۱ تابع بقاء بیماران آنژیوپلاستی با تعدیل متغیرهای کمکی با استفاده از مدل رگرسیون کاکس و نمودار شماره ۲ نرخ مخاطره بیماران آنژیوپلاستی با استفاده از مدل مخاطره کاکس را نشان می‌دهد.

همان‌گونه که از نمودار شماره ۱ استنباط می‌شود بقاء بیماران پس از ۶۰ ماه به شدت کاهش می‌یابد. همچنین نرخ مخاطره برای این بیماران از ۷۰ ماه به بعد به شدت افزایش می‌یابد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]



نمودار شماره ۱: بقاء بیماران آنژیوپلاستی با تعدیل متغیرهای کمکی



نمودار شماره ۲: نرخ مخاطره بیماران آنژیوپلاستی با استفاده از مدل مخاطره کاکس

بحث

تحلیل به کار رفته در این مطالعه نشان داد که افزایش مدت زمان بستری بعد از آنژیوپلاستی نرخ مخاطره را به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. وجود سابقه‌ی فامیلی در نزدیک به نیمی از بیماران (با توجه به اختلاف کم این نسبت در دو جنس) و نیز ضریب ۱/۰۷۳ حاکی از افزایش مخاطره برای بیمارانی است که سابقه فامیلی دارند. دیابت هم یکی دیگر از متغیرهایی است که نرخ مخاطره را تا حدود سه برابر افزایش می‌دهد.

Schnyder و همکارانش در تحقیقات خود نشان دادند که با گذشت زمان امکان گرفتگی مجدد عروق در بیماران آنژیو پلاستی همواره رو به افزایش است و باید این شاخص همواره تحت نظر باشد. میانگین سن بیماران در مطالعه‌ی وی ۱۱ ± ۶۱ سال بود(۸). نتایج به‌دست آمده در این مطالعه انجام شده با نتایج مطالعه‌ی حاضر همخوانی دارد.

در مطالعه‌ی دیگری که توسط Gambhir در هندوستان انجام شد بیماران آنژیوپلاستی در طی یک دوره ۶۰ ماهه پیگیری شدند. اطلاعات جمع‌آوری شده با استفاده از مدل کاپلان مایر مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. در این مطالعه اختلاف بین دو جنس معنی‌دار گزارش شده است که با توجه به تشابه توزیع سنی (۸۲-۳۱) سال و جنسی مطالعه فوق با مطالعه‌ی ما این نتیجه را می‌توان به عنوان اختلاف نظر بین این دو مطالعه مد نظر قرار داد. البته بخشی از این اختلاف را می‌توان به اختلاف بین مدل‌های به کار رفته در دو مطالعه نسبت داد(۹). در مطالعه‌ی Gambhir در ۷۱/۱ درصد از بیماران یک استنت، در ۲۱/۲ درصد از بیماران دو استنت و در ۷/۷ درصد از بیماران سه استنت جایگزین شده بود(۹)، در صورتی که در مطالعه‌ی حاضر در ۸۶/۵ درصد از بیماران یک استنت، در ۱۲/۷ درصد از بیماران دو استنت و در ۰/۸ درصد از بیماران سه استنت جایگزین شده بود. بقاء بیماران در مطالعه Gambhir بر اساس عوارض عمده (که در هر دو مطالعه یکسان است) در سال سوم ۷۲/۵ درصد، سال پنجم ۶۸ درصد و سال هفتم ۶۱/۸ درصد و سال دهم ۵۵/۶ درصد بوده است(۹).

Maas در تحقیق دیگری بقاء در این بیماران را به ترتیب ۹۱ درصد، ۸۰ درصد، ۶۴ درصد، و ۵۹ درصد به‌ترتیب برای ۵، ۱۰، ۱۵ و ۱۷ سال پس از آنژیوپلاستی اعلام نموده است(۱۰). این در حالی است که بقاء بیماران در مطالعه حاضر در پایان سال ششم ۸۵ درصد بوده است.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

به‌دلیل این‌که در بیشتر مطالعات بقاء وقایع در طرفین زمان بقاء به وقوع می‌پیوندند لذا این داده‌ها دارای چولگی هستند و نمی‌توان فرض نرمال بودن را در بیشتر مواقع پذیرفت. به همین دلیل محاسبه میانه در این‌گونه مطالعات از اهمیت ویژه‌ای بر خوردار است. میانه در بین این داده‌ها نقطه‌ای از زمان است که انتظار می‌رود که ۵۰ درصد از جمعیت تحت بررسی پس از آن زنده مانده‌اند، باشند. در حالی که در مطالعه حاضر میانه‌ی زمان بقاء ۴۴ ماه و میانه تابع مخاطره ۰/۱۲ به‌دست آمده است. یعنی احتمال این‌که یک بیمار در طول مطالعه دچار مخاطره شود ۰/۱۲ است.

در تحقیق دیگری که توسط Espinola-Klein در طی ده سال بر روی ۳۱۳ بیمار آنژیوپلاستی انجام شد، ۲۸ درصد این افراد تا پایان مطالعه دچار عوارض عمده شدند(۱۱). عوارض عمده در این مطالعه با مطالعه‌ی وی یکسان بود و موارد مرگ به دلیل بیماری‌های قلبی، سکته قلبی، PTCA و CABG مجدد را شامل می‌شود.

این در حالی است که در مطالعه‌ی حاضر ۲۵ درصد بیماران دچار عوارض عمده شدند. این اختلاف را می‌توان به اختلاف طول زمان دو مطالعه نسبت داد. براساس نتایج این مطالعه و مطالعات دیگر، با گذشت زمان امکان گرفتگی مجدد عروق در بیماران آنژیوپلاستی افزایش می‌یابد. باتوجه به تأثیر شدید برخی متغیرها و بقای این‌گونه بیماران توصیه می‌شود پیگیری‌های لازم جهت ارزیابی وضعیت عروق قلبی و نیز کنترل بیماری‌های مؤثر در این افراد به طور جدی‌تر انجام شود.

سپاسگزاری

هزینه انجام این طرح توسط معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران تأمین شده است، بدین وسیله از همکاری صمیمانه پرسنل آن معاونت تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

References

1. Kieinbaum D. Surival Analisis, a self, Learning text. 2nd ed. New York: Springer; 1996.
2. Saneii S. Surrival data Analysis. 2nd ed. Tehran: Andishmand; 2001 (Persian).
3. Zwieney I, Blettner M, Hommel G. Survival Analysis. Dtsch Arztebl Int 2011; 108(10): 163-169.
4. van Domburg RT, Foley DP, Breeman A, van Herwerden LA, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery and Percutaneous translumind Coronary angioplasty. Eur Heart J 2002; 23(7): 543-549.
5. Berry SM, Berry DA, Natarajan K, Lin Ch-Sh, Hennekens ChH, Belder R. Bayesian survival Analysis with Nonproportional Hazards. Journal of the American Statistical Association 2004; 99(465): 36-44.
6. Norris RM, White HD, Cross DB, Wild CJ, Whitlock RML. Prognosis after recovery from myocardial infraction: the relative importance of cardiac dilatation and coronary stenoses. Eur Heart J 1992; 13(12): 1611-1618.
7. Agema W, Pimstones JJ. Genetic aspects of restenosis after percutaneous coronary interventions. Eur Heart J 2001; 22(22): 2058-2074.
8. Schnyder G, Roffi M, Pin R, Flammer Y, Lange H, Eberli FR, et al. Decreased Rate of Coronavy Restenosis after lowering of plasma Nomocysteine levels. N Engl J Med 2001; 345(22): 1593-1600.
9. Gambhir DS, Sudha R, Singh S, Kaul UA, Arora R. Long-term follow-up results after plain balloon coronary angioplasty. Indian

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]

Heart J 1999; 51(4): 403-409.

10. Maas AC, van Domburg RT, Deckers JW, Vermeer F, Remme WJ, Kamp O, et al. sustained benefit at 10-11 years follow-up after thrombolytic therapy in myocardial infarction. Eur Heart J 1999 20(11): 819-826.
11. Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Erbel R, Nafe B, Brennecke R, Meyer J. Impact of restenosis to years after Coronary angioplasty. Eur Heart J 1998; 19(7): 1047-1053.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-20]