ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of Tofacitinib in Patients with Ulcerative Colitis

Shapour Ahmadi[1]
Hajar Shokri-Afra[2]
Hafez Fakheri[3]
Tarang Taghvaei[3]
Iradj Maleki[3]
Seyed Mohammad Valizadeh Toosi[4]
Reyhane Ebrahimi Shahabi[5]
Mahboobe Ebrahimi[2]

[1] Flowship Student in Adult Gastroenterology and Hepatology, Gut and Liver Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] Assistant Professor, Gut and Liver Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Professor, Gut and Liver Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Associate Professor, Gut and Liver Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] MSc in Microbiology, Gut and Liver Research Center, Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received November 2, 2025; Accepted July 29, 2026)

Abstract

Background and purpose: Ulcerative colitis (UC) is a chronic inflammatory bowel disease that can be challenging to treat, particularly in patients who are refractory to conventional and biologic therapies. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, has emerged as a treatment option for patients with moderately to severely active UC who have had an inadequate response or intolerance to conventional or biologic therapies.

Materials and methods: In this retrospective longitudinal study, the efficacy and safety of tofacitinib were evaluated in 26 patients with moderate to severe ulcerative colitis treated at the Gut and Liver Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, at 12, 26, and 52 weeks of follow-up.

Results: The mean age of the patients was 40.88 ± 12.37 years, and 61.54% were male. At the end of the induction phase, the clinical response rate was 88.46%, and clinical remission based on the partial Mayo score was 57.69%. At weeks 26 and 52, 25 and 21 patients, respectively, remained in the maintenance phase, with clinical remission rates of 76% and 80.95%, respectively ($P < 0.001$). Secondary loss of response was observed in 20% of patients ($P = 0.003$). During follow-up, corticosteroids were required in 30.77% of patients, no patients underwent colectomy, and no serious drug-related adverse events were observed. Inflammatory markers, including faecal calprotectin and C-reactive protein (CRP), decreased significantly during follow-up ($P < 0.001$). Haemoglobin levels also increased significantly ($P = 0.017$). There was no significant association between clinical remission and age, sex, or corticosteroid use; however, a significant association was observed between clinical remission and reductions in inflammatory markers.

Conclusion: The findings suggest that tofacitinib may be an effective and well-tolerated treatment option for Iranian patients with moderate to severe UC who are refractory to previous therapies. Further studies with larger sample sizes and prospective designs are needed to confirm its efficacy and safety in this population.

Keywords: ulcerative colitis, tofacitinib, oral therapy, efficacy, safety

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (259): 6-16 (Persian).

Corresponding Author: Mahboobe Ebrahimi - Non-communicable Diseases Institute, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: eb.mahboobe.dr@gmail.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ۲۵۹ مرداد سال ۱۴۰۵ (۱۶-۶)

اثربخشی و ایمنی توفاسیتینیب در مبتلایان به بیماری کولیت اولسراتیو

شاپور احمدی[۱]
هاجر شکری افرا[۲]
حافظ فاخری[۳]
ترنگ تقوایی[۳]
ایرج ملکی[۳]
سید محمد ولیزاده طوسی[۴]
ریحانه ابراهیمی شهابی[۵]
محبوبه ابراهیمی[۲]

چکیده

سابقه و هدف: کولیت اولسراتیو (UC) یک بیماری التهابی مزمن روده است که درمان آن خصوصا در بیماران مقاوم به درمان‌های معمولی و بیولوژیک، چالش برانگیز می‌باشد. توفاسیتینیب، یک مهارکننده خوراکی Janus kinase، به عنوان گزینه‌ای نوین برای درمان UC متوسط تا شدید در سال‌های اخیر معرفی شد. مطالعه حاضر با هدف اثربخشی و عوارض داروی توفاسیتینیب در مبتلایان به بیماری کولیت اولسراتیو، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه گذشته‌نگر طولی، اثرات درمانی و ایمنی توفاسیتینیب در ۲۶ بیمار مبتلا به کولیت اولسراتیو متوسط تا شدید تحت درمان در مرکز تحقیقات گوارش و کبد دانشگاه علوم پزشکی مازندران در بازه‌های ۱۲، ۲۶ و ۵۲ هفته بررسی شد.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران ۱۲/۳۷ ± ۴۰/۸۸ سال و ۶۱/۵۴ درصد مرد بودند. در پایان فاز القا، میزان پاسخ بالینی ۸۸/۴۶ درصد و بهبودی بالینی بر اساس نمره مایو جزئی ۵۷/۶۹ درصد بود. در هفته‌های ۲۶ و ۵۲ به ترتیب ۲۵ و ۲۱ بیمار فاز نگدارنده را ادامه دادند و بدین ترتیب نرخ بهبودی بالینی به ترتیب ۷۶ و ۸۰/۹۵ درصد بود (P <۰/۰۰۱). از دست دادن پاسخ ثانویه در ۲۰ درصد بیماران مشاهده شد (P =۰/۰۰۳). در طول مطالعه، کورتیکواستروئید در ۳۰/۷۷ درصد از بیماران نیاز شد، هیچ بیماری نیازمند کولکتومی نشدند، و عوارض جدی دارویی دیده نشد. مارکرهای التهابی نظیر کالپروتکتین مدفوع و CRP به طور معنی‌داری طی دوره درمان کاهش یافتند (P <۰/۰۰۱). افزایش هموگلوبین نیز معنی‌دار بود (P =۰/۰۱۷). ارتباط معنی‌داری بین بهبودی بالینی و هیچ یک از عوامل تاثیرگذار منجمله سن و جنس و نیاز به کورتون مشاهده نشد، اما ارتباط معنی‌داری با کاهش مارکرهای التهابی داشت.

استنتاج: یافته‌های این مطالعه، اثربخشی و ایمنی توفاسیتینیب را در جمعیت بیماران ایرانی مبتلا به UC متوسط تا شدید تایید و این دارو را گزینه درمانی ارزشمندی در مدیریت این بیماری مزمن و مقاوم به درمان‌های پیشین معرفی می کند.

واژه های کلیدی: کولیت اولسراتیو، توفاسیتینیب، داروی خوراکی، اثربخشی، ایمنی

مولف مسئول: محبوبه ابراهیمی– ساری: بیمارستان امام ره، پژوهشکده بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران **E-mail:** eb.mahboobe.dr@gmail.com

۱. دانشجوی فوق تخصص گوارش و کبد بالغین، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، مرکز بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۲. استادیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، مرکز بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۳. استاد، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، مرکز بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۴. دانشیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، مرکز بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
۵. کارشناس ارشد میکروب‌شناسی، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، مرکز بیماری های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۴/۸/۱۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۴/۸/۲۱ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۵/۷

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

مقدمه

کولیت اولسراتیو (UC) یک اختلال التهابی مزمن است که با التهاب و ایجاد زخم در لایه داخلی کولون مشخص می‌شود. علامت ویژه UC اسهال خونی است و دیگر علایم UC با درد شکمی، کاهش وزن و خستگی تظاهر می یابد که می‌تواند به طور قابل توجهی بر کیفیت زندگی فرد تأثیر گذاشته و بار مالی عظیمی بر دوش بیماران و سیستم بهداشت و درمان بگذارد(۳-۱). میزان بروز IBD در کشورهای در حال توسعه با رشد فزاینده ای همراه است و بر اساس آخرین مطالعه در ایران (۲۰۱۶) شیوع آن ۱۱۰۰۰ نفر بود که از این تعداد، ۸۶ درصد مبتلا به UC و ۱۴ درصد مبتلا به کرون بودند(۴، ۵).

عوامل ژنتیکی، تغییر در میکروبیوتای روده، عوامل محیطی و اختلال در تنظیم سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی با ایجاد اختلال در سدهای مخاطی از علل ایجاد بیماری می‌باشند(۶، ۷).

انتخاب درمان مناسب بسته به وسعت درگیری و شدت بیماری متفاوت است(۸). در بیماران مبتلا به UC متوسط تا شدید، مهارکننده‌های فاکتور نکروز تومور (anti-TNF) توصیه می شود. با این حال، درصد بالایی از بیماران به anti-TNF به‌عنوان درمان خط اول/دوم پاسخ نمی‌دهند. هم‌چنین، تزریق داخل وریدی این ترکیبات موجب اجتناب بیماران می گردد. ضمنا در بیمارانی که گزینه‌های دارویی دیگری ندارند ممکن است به مداخله جراحی نیازمند شوند، بنابر این نیاز به داروهای جدید و موثر با پروفایل ایمنی قابل قبول همواره احساس می شود(۹، ۱۰).

توفاسیتینیب (Tofacitinib)، یک داروی خوراکی مهارکننده کوچک مولکولی خانواده کینازهای Janus (Janus kinase, JAK) است که با مهار مسیرهای سیگنالینگ سایتوکین ها نقش مهمی در تعدیل پاسخ التهابی ایفا می‌کند(۱۱). کارایی و ایمنی توفاسیتینیب در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو فعال متوسط تا شدید، به ویژه در بیماران مقاوم به سایر درمان‌ها، در چندین مطالعه دنیای-واقعی (real-word) ارزیابی شد و نتایج آن ها نشان داد که میزان پاسخ بالینی و بهبودی مخاطی (remission) پس از ۸ هفته به ترتیب حدود ۵۰ – ۳۹ درصد و بعد از ۵۲ – ۴۸ هفته ۴۳ – ۴۰ درصد بوده است(۱۴ - ۱۲). همچنین، تغییرات مارکرهای زیستی همچون کاهش کالپروتکتین مدفوعی (FC) و CRP همزمان با دریافت توفاسیتینیب، با بهبود بالینی همبستگی داشت(۱۵). شایع‌ترین عوارض ثبت شده شامل عفونت هرپس زوستر (HZ) و افزایش مختصر پروفایل لیپیدی حدود ۲۰ –۱۵ درصد است که عمدتا خفیف تا متوسط بوده‌اند، اما عوارض جدی مانند VTE (ترومبوآمبولی وریدی)، بدخیمی‌ها، عفونت های شدید و عفونت های فرصت طلب (مانند سل) به ندرت گزارش شده است(۱۶، ۱۷).

مطالعاتی که تاکنون به ارزیابی اثربخشی و عوارض جانبی توفاسیتینیب پرداخته‌اند، عمدتاً در کشورهای غربی انجام شده است(۲۰ - ۱۸). با توجه به این که این دارو در حال حاضر درمان انتخابی در بیماران کولیت اولسراتیو متوسط تا شدید مقاوم به درمان های قبلی (anti TNF) در کشور ایران نیز می باشد، و با در نظر داشتن تفاوت نژادی و ژنتیکی بیماران ایرانی در مقایسه با کشورهای غربی و خلا مطالعاتی بومی و محلی در این زمینه، مطالعه حاضر طراحی شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه گذشته‌نگر طولی، کلیه بیماران در دسترس مبتلا به کولیت اولسراتیو متوسط تا شدید با سن ≤۱۸ سال که به درمان های بیولوژیک مقاومت یا پاسخ ناکافی داشتند، داروی توفاسیتینیب برایشان شروع شده بود، پس از اخذ رضایت آگاهانه، وارد مطالعه شدند. نمونه گیری براساس سرشماری بوده است. همچنین معیارهایی منجمله سن بالای ۶۵ سال، سابقه آمبولی ریه یا DVT، سابقه ابتلا به TB، سابقه بیماری عفونی فعال، یا اختلال عملکرد شدید کبدی، ممنوعیت دریافت توفاسیتینیب بود. پروپوزال این طرح پژوهشی در مرکز

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

تحقیقات گوارش و کبد تصویب شد و توسط کمیته اخلاق بیمارستان امام (ره) کد اخلاق دریافت کرد (IR.MAZUMS..REC.1404.032).

داده‌های دموگرافیک، بالینی، اندوسکوپیک، آزمایشگاهی و اطلاعات مربوط به بیماری کولیت اولسراتیو از پرونده بیماران و رجیستری بیماری‌های التهابی روده در هفته‌های ۰، ۱۲، ۲۶ و ۵۲ جمع‌آوری شد. فعالیت بیماری با Partial Mayo Score و شاخص‌های CRP و Fecal Calprotectin (FC) ارزیابی گردید. همچنین اطلاعات مربوط به درمان با توفاسیتینیب، عوارض، نیاز به کورتون یا ایمونومدولاتور، بستری و کولکتومی ثبت شد. بیمارانی که پیگیری کم‌تر از ۶ هفته داشتند یا به درمان پایبند نبودند، از مطالعه خارج شدند.

طبق گایدلاین‌های درمانی معتبر، بیماران در فاز القا (Induction phase)، روزانه ۲۰ میلیگرم توفاسیتینیب (در دو دوز منقسم هر ۱۲ ساعت) برای ۸ هفته دریافت کردند(۲۱). در صورت پاسخ بالینی و یا بهبودی بالینی بدون عارضه جدی ناشی از درمان، بیماران وارد فاز نگهدارنده (Maintenance phase) درمان شدند. در فاز نگهدارنده بیماران ۵ میلی گرم توفاسیتینیب هر ۱۲ ساعت برای حداقل ۴۶ هفته دریافت کردند.

پاسخ و بهبودی بالینی، عدم پاسخ اولیه و ثانویه به درمان در طول پیگیری بیماران ارزیابی شد. پیامد اولیه مطالعه، پاسخ بالینی در هفته‌های ۱۲ و ۵۲ و پیامدهای ثانویه شامل اثربخشی در هفته ۲۶، ماندگاری درمان، از دست دادن پاسخ و ایمنی دارو بود. همچنین تمامی عوارض جانبی، از جمله عفونت‌ها و عوارض منجر به کاهش دوز یا قطع توفاسیتینیب، ثبت شدند.

امتیاز بندی جزئی مایو شامل سه بخش خونریزی مقعدی، فراوانی مدفوع، و ارزیابی پزشک است که هر بخش از ۰-۳ نمره‌گذاری و نمره کل بین ۰-۹ خواهد بود. نمره‌ی ≥ ۲ معرف بهبود بالینی، ۲-۴ فعالیت خفیف، ۵-۷ فعالیت متوسط و نمره‌ی بیش‌تر از ۷ نشان دهنده بیماری با فعالیت شدید در نظر گرفته شد. نمره جزئی مایو ≥ 2 و زیرنمره کم‌تر از ۱ ، بهبودی بالینی تلقی می شود(۲۲). زمانی که امتیاز مایو ≤ سه امتیاز کاهش یابد و بیش‌تر از ۳۰ درصد نسبت به سطح پایه کاهش داشته باشد، به همراه کاهش ریز نمره خونریزی رکتال ≤ ۱ یا زیر نمره خونریزی رکتوم مطلق ≥ ۱ باشد، پاسخ بالینی به دارو در نظر گرفته شد. پاسخ بالینی به دارو تا هفته ۱۲ را پاسخ/عدم پاسخ اولیه و اگر پس از پاسخ بالینی اولیه، عود بیماری و یا نیاز به جراحی و یا شروع کورتون باشد، عدم پاسخ ثانویه منظور شد(۲۱).

به‌منظور تحلیل داده‌ها، نرمال بودن متغیرها با آزمون شاپیرو–ویلک بررسی شد. متغیرهای کمی به‌صورت میانگین ± انحراف معیار و متغیرهای کیفی به‌صورت فراوانی (درصد) گزارش شدند. برای مقایسه متغیرهای کمی و کیفی به‌ترتیب از آزمون‌های تی مستقل/من–ویتنی و کای‌دو، برای مقایسه‌های طولی از آزمون‌های مک‌نمار، فریدمن و ویلکاکسون، و برای بررسی همبستگی متغیرهای کمی از آزمون اسپیرمن استفاده شد. همچنین اندازه اثر با Hedges' g و Cramer's V محاسبه گردید. تمامی تحلیل‌ها در نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۷ با سطح معنی‌داری ۰/۰۵ انجام شد و نمودارها با GraphPad Prism نسخه ۹ ترسیم شدند.

یافته‌ها

در این مطالعه، ۲۶ نفر شرایط ورود به مطالعه را داشتند. میانگین سنی بیماران ۱۲/۳۷ ± ۴۰/۸۸ سال که به‌طور میانگین ۵/۳۴ ± ۱۰/۳۳ سال با این بیماری درگیر بودند. در جدول شماره ۱، نشان داده شد که تفاوتی در تعداد مردان و زنان و میانگین سنی ایشان وجود ندارد. شایع‌ترین درگیری کولیت اولسراتیو در بیماران در مطالعه حاضر Left-sided colitis (۵۰ درصد) بود (P <۰/۰۵) و ۸۴/۶۲ درصد ایشان تظاهرات خارج روده‌ای نداشتند (P <۰/۰۰۱). تنوع درمان های دریافتی بیماران در زمان مطالعه، با هم تفاوت معنی داری داشتند (P <۰/۰۵) و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

۷۳/۰۸ درصد ایشان پس از شکست درمان با داروی آدالیمومب (ADA) وارد مطالعه شدند (P <۰/۰۰۱).

جدول شماره ۱: توزیع فراوانی سن، جنس، و وسعت درگیری در بیماران مورد مطالعه

متغیر		کولیت اولسراتیو N = 26	سطح معنی داری
سن، سال (Mean ± SD)		۴۰/۸۸ ± ۱۲/۳۷	-
سن زمان تشخیص بیماری، سال (Mean ± SD)		۳۰/۵۶ ± ۱۲/۷۹	-
مدت بیماری، سال (Mean ± SD)		۱۰/۳۳ ± ۵/۳۴	-
جنس (درصد) تعداد	زن	۱۰ (۳۸/۴۶)	۰/۲۳۹*
	مرد	۱۶ (۶۱/۵۴)	
سن (Mean ± SD)	زن	۴۰/۶۰ ± ۸/۰۳	۰/#۹۲۸
	مرد	۴۱/۰۶ ± ۱۴/۷۱	
وسعت درگیری روده‌ای (درصد) تعداد	Left-sided colitis	۱۳ (۵۰)	۰/۰۴۸*
	Pancolitis	۱۰ (۳۸/۴۶)	
	Proctitis	۳ (۱۱/۵۴)	
شدت اولیه بیماری (درصد) تعداد	متوسط	۱۶ (۶۱/۵۴)	۰/۲۳۹*
	شدید	۱۰ (۳۸/۴۶)	
تظاهرات خارج روده‌ای (درصد) تعداد	ندارد	۲۲ (۸۴/۶۲)	<۰/۰۰۱*
	PSC	۳ (۱۱/۵۴)	
	AS	۱ (۳/۸۵)	
درمان فعلی (درصد) تعداد	ندارد	۶ (۲۰)	۰/۰۱۱*
	5-ASA	۶ (۲۵)	
	AZA	۱ (۳/۸۵)	
	5-ASA & AZA	۸ (۱۵)	
	Prednisolon	۱ (۳/۸۵)	
	5-ASA & AZA & Prednisolon	۲ (۷/۶۹)	
	5-ASA & Budesonide	۱ (۳/۸۵)	
	5-ASA & MTX	۱ (۳/۸۵)	
سابقه مصرف بیولوژیک (درصد) تعداد	IFX	۷ (۲۶/۹۲)	<۰/۰۰۱*
	ADA	۱۹ (۷۳/۰۸)	

*: آزمون کی دو، #: آزمون تی دو نمونه ای

جدول شماره ۲، نشان می‌دهد که ۹۲/۳۱ درصد داروی توفاسیتینیب را در خط دوم درمان کولیت اولسراتیو دریافت کردند (P <۰/۰۰۱). طول مدت مصرف توفاسیتینیب و متعاقبا پیگیری بیماران به طور میانگین ۱۵/۹۰ ± ۲۰/۵۰ ماه بود. در طول مدت درمان با توفاسیتینیب، هیچ بیماری نیاز به جراحی کولکتومی پیدا نکرد، ولیکن ۸ نفر (۳۰/۷۷ درصد) نیازمند استفاده از کورتیکواستروئید شدند. با این حال تشدید بیماری در ۵ نفر (۱۹/۲۳ درصد)، موجب بستری شدن آن ها شد.

در زمان پایه این مطالعه از ۲۶ بیمار، ۱۹ نفر (۷۳/۰۸ درصد) داروی توفاسیتینیب را در موارد شدید و ۷ نفر (۲۶/۹۲ درصد) در موارد متوسط کولیت اولسراتیو، بر اساس نمره جزئی مایو، دریافت کردند (P =۰/۰۱۹). نرخ بهبودی بالینی بر اساس نمره مایو جزئی در هفته ۱۲ م ۵۷/۶۹ درصد (P =۰/۰۱۹) بود، اما ۲۳ نفر از این بیماران به درمان دریافتی پاسخ دادند و میزان پاسخ بالینی در پایان فاز القا (هفته ۱۲ ام) ۸۸/۴۶ درصد بود (P <۰/۰۱). بنابراین، از دست دادن پاسخ اولیه تنها در ۳ نفر (۱۱/۵۴ درصد) اتفاق افتاد (P <۰/۰۰۱). با این حال همه بیماران، حتی آن هایی که پاسخ اولیه دریافت نکرده بودند، وارد فاز نگهدارنده شدند. یک بیمار (۳/۸۵ درصد) که مدت شروع درمان او تا زمان بررسی این مطالعه، ۱۲ هفته گذشته بود، از ادامه‌ی آنالیزها حذف شد، اگر چه این بیمار در پایان فاز القا به بهبودی بالینی بر اساس نمره مایو جزئی رسیده بود. بنابراین، ۲۵ بیمار، حتی آن هایی که پاسخ اولیه دریافت نکرده بودند، وارد فاز نگهدارنده شدند (تصویر شماره ۱). نتایج نشان داد که در هفته ۲۶ ام، ۱۹ بیمار (۷۶ درصد) بر اساس نمره مایو جزئی به بهبودی بالینی رسیدند (P <۰/۰۱).

جدول شماره ۲: وضعیت بهبودی در بیماران مورد مطالعه

متغیر		کولیت اولسراتیو N = 26	سطح معنی داری
مدت پیگیری (ماه) توفاسیتینیب (Mean ± SD)		۲۰/۵۰ ± ۱۵/۹۰	-
جراحی کولکتومی در طول درمان توفاسیتینیب		۰	-
کورتیکواستروئید در طول درمان توفاسیتینیب		۸ (۳۰/۷۷)	۰/۰۵۰*
بستری در طول درمان توفاسیتینیب		۵ (۱۹/۲۳)	۰/۰۰۲*
استفاده از توفاسیتینیب (درصد) تعداد	خط دوم	۲۴ (۹۲/۳۱)	<۰/۰۰۱*
	خط سوم	۲ (۷/۶۹)	
Partial Mayo score Basic (N = 26) (درصد) تعداد	متوسط	۷ (۲۶/۹۲)	۰/۰۱۹*
	شدید	۱۹ (۷۳/۰۸)	
Partial Mayo score 12 W (N = 26) (درصد) تعداد	بهبود	۱۵ (۵۷/۶۹)	<۰/۰۰۱*
	خفیف	۵ (۱۹/۲۳)	
	متوسط	۵ (۱۹/۲۳)	
	شدید	۱ (۳/۸۵)	
Partial Mayo score 26 W (N = 25) (درصد) تعداد	بهبود	۱۹ (۷۶/۰)	<۰/۰۰۱*
	خفیف	۵ (۲۰/۰)	
	متوسط	۱ (۴/۰)	
Partial Mayo score 52 W (N = 21) (درصد) تعداد	بهبود	۱۷ (۸۰/۹۵)	<۰/۰۰۱*
	متوسط	۲ (۹/۵۲)	
	شدید	۲ (۹/۵۲)	

*: آزمون کی دو

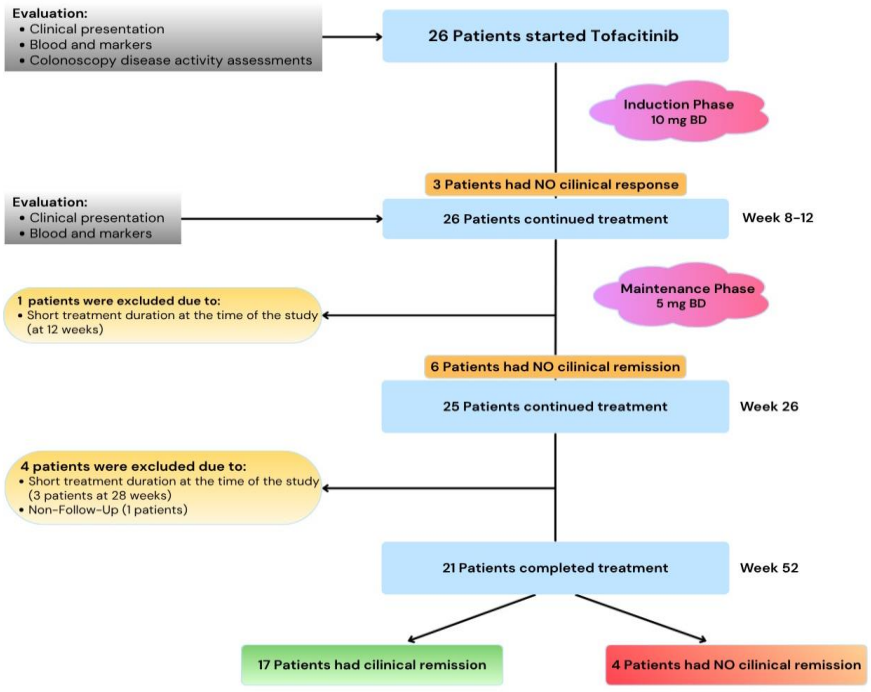
همچنین تصویر شماره ۱ نشان می‌دهد که تا هفته ۵۲ ام، چهار بیمار دیگر (۱۵/۳۸ درصد) از آنالیز حذف شدند که دلیل خروج سه نفر از آن ها این بود که هنوز

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

دوره درمانشان به ۵۲ هفته نرسیده بود و یک نفر دیگر هم برای ارزیابی نهایی مراجعه نکرده بود. از این رو، ۲۱ نفر در آنالیز پایانی وارد شدند که نمره جزئی مایو در ۱۷ نفر (۸۰/۹۵ درصد) بهبودی بالینی را نشان داد (موارد متوسط: ۹/۵۲ درصد و شدید: ۹/۵۲ درصد، P <۰/۰۰۱).

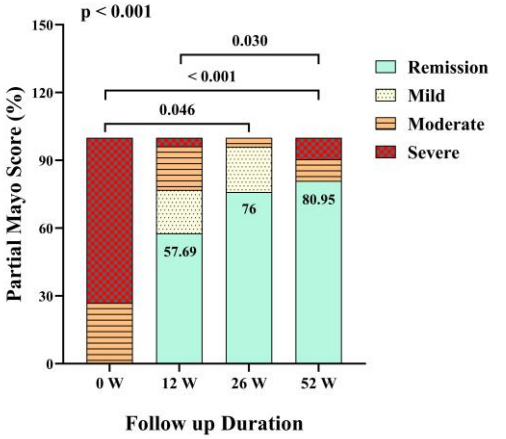
بررسی روند بهبودی بالینی در طول دوره پیگیری بر اساس نمره جزئی مایو (تصویر شماره ۲) نشان داد که به صورت معنی‌داری از شدت بیماری از هفته پایه (۷۳/۰۸ درصد) تا هفته ۵۲ ام (۹/۵۲ درصد) کاسته و بر میزان بهبودی افزوده شد (از ۰ درصد به ۸۰/۹۵ درصد) (P <۰/۰۰۱). ستون ها در شکل شماره ۲ که هر کدام معرف یکی از زمان‌های پیگیری بیماران است، به صورت زوجی (دو به دو) نیز مورد مقایسه قرار گرفتند که نتایج نشان داد تغییرات در هفته‌های ۲۶ ام و ۵۲ ام نسبت به هفته پایه (به ترتیب P =۰/۰۴۶ و P <۰/۰۰۱) و همچنین هفته ۵۲ ام نسبت به هفته ۱۲ ام (P =۰/۰۳۰) معنی‌دار بوده است.

در مجموع، از ۲۵ بیماری که وارد فاز نگهدارنده شدند، از دست دادن پاسخ ثانویه در ۵ بیمار (۲۰ درصد) مشاهده شد (P =۰/۰۰۳). به طور جزئی‌تر، بین دو نقطه زمانی ۱۲ و ۲۶ هفته ۶ بیمار (۲۴ درصد) بهبودی بالینی به‌دست نیاوردند که از این بین، ۲ نفر آن ها جزو بیماران عدم پاسخ اولیه بودند و ۴ نفر دیگر با وجود کاهش نمره جزئی مایو، اما معیارهای مد نظر بهبودی بالینی را پر نکردند. بدتر شدن کولیت اولسراتیو بین دو نقطه زمانی ۲۶ و ۵۲ هفته در ۴ بیمار رخ داد (کاهش نمره جزئی مایو). در دو نفر از این بیماران که تا هفته ۲۶ به بهبودی بالینی رسیده بودند، در هفته ۵۲ مجدد عود کردند که یک نفر به کورتون نیازمند شد، و ۲ بیمار دیگر که از ابتدای درمان، حتی با دریافت کورتون، بهبودی بالینی دریافت نکرده بودند و هر دو کاندید بستری در بیمارستان شدند. در حالی که ادامه درمان تا هفته ۵۲، در ۲ بیمار که تا این فاصله زمانی به درمان پاسخ نداده بودند، به بهبودی بالینی منجر شد (در یک بیمار با نیاز به استروئید).



تصویر شماره ۱: فلوچارت شرایط و تعداد ورود و خروج بیماران، و میزان پاسخ و بهبودی بالینی این مطالعه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]



تصویر شماره ۲: وضعیت بهبودی بالینی در طول درمان توفاسیتینیب در بیماران مورد مطالعه، میزان نمره‌های جزئی مایو در هفته‌های پایه، هفته ۱۲ ام، هفته ۲۶ ام و هفته ۵۲ ام به صورت ستون با فراوانی ۱۰۰ درصد نشان داده شد. شدت بیماری و بهبودی با رنگ های مختلف نشان داده شده است. مقایسه زوجی (آزمون ویلکاکسون) بین زمان های پیگیری، پس از معنی‌داری آزمون مقادیر تکراری (آزمون فریدمن)، انجام شد و معنی‌داری زیر ۰/۰۵ با خطوط بالای ستون ها نشان داده شده است.

نتایج تحلیلی مطالعه حاضر نشان داد که سن، جنسیت، طول مدت بیماری کولیت اولسرو، وسعت بیماری، شدت بیماری، نوع داروی بیولوژیک، و نیاز به مصرف کورتیکواستروئید در طول درمان با توفاسیتینیب، ارتباط معنی‌داری با بهبودی بالینی بر اساس نمره جزئی مایو در هفته ۱۲ و ۵۲ نداشتند (نتایج به صورت جدول نشان داده نشد).

مقایسه بهبودی بالینی در هفته دوازدهم با هفته بیست و ششم، تفاوت معنی‌داری را نشان داد (P =۰/۰۳۰). همچنین ارتباط معنی‌داری بین وسعت بیماری با طول مدت بیماری (P =۰/۰۲۰) و با شدت بیماری (P =۰/۰۳۳) دیده شد (نتایج به صورت جدول نشان داده نشد).

بررسی سطوح کمی کالپروتکتین مدفوعی نشان داد که قبل از شروع مصرف توفاسیتینیب، سطح کالپروتکتین مدفوعی µg/g ۶۹۰/۵۰ ± ۸۳۲/۵۰ بوده و تا هفته دوازدهم درمان به‌طور معنی‌دار به µg/g ۳۱۷/۷۰ ± ۳۱۴/۶۰ کاهش یافت (P <۰/۰۰۱) و کاهش آن در هفته بیست و ششم (۲۷۴/۷۰ ± ۲۰۳/۱۰) و همچنین هفته پنجاه و دوم (۲۲۹/۶۰ ± ۱۸۹/۸۰) نیز نسبت به هفته ۰ درمان معنی‌دار بود (به ترتیب P =۰/۰۰۳ و <۰/۰۰۱ P) (تصویر شماره ۳، A).

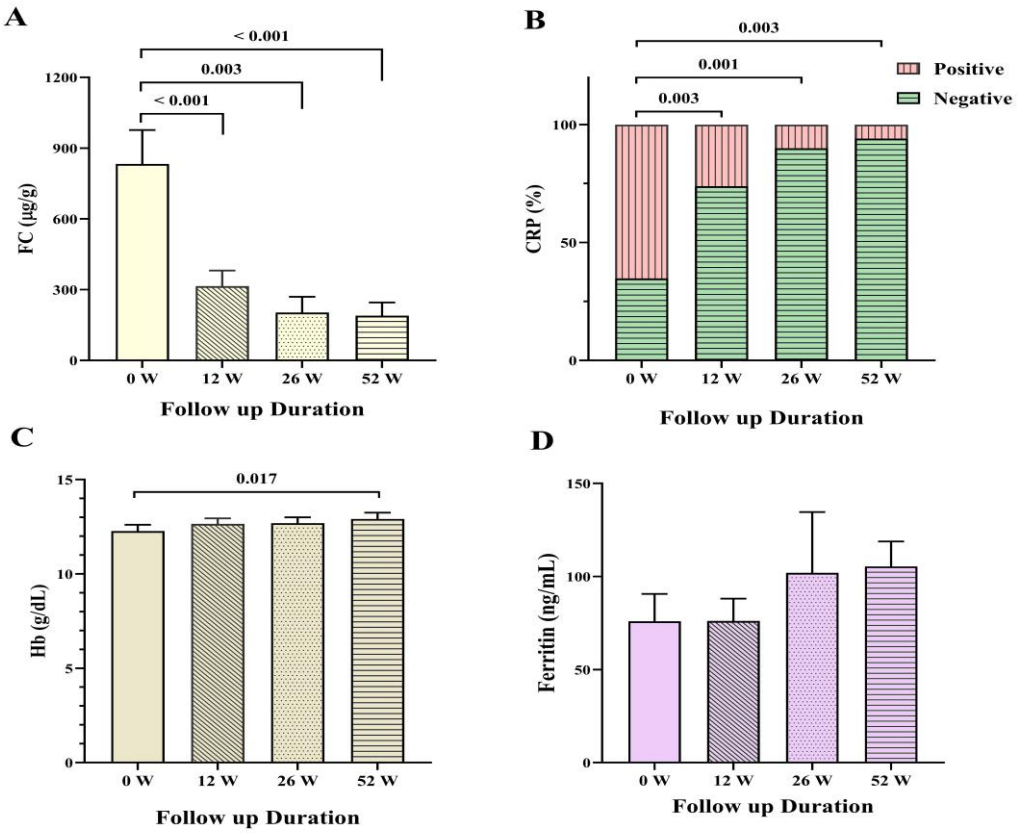
نتایج مربوط به CRP نشان می‌دهد که ۶۵/۲ درصد از بیماران قبل مصرف توفاسیتینیب CRP مثبت بودند (P =۰/۱۱۴)، اما شروع این درمان موجب افزایش معنی‌دار CRP منفی (۷۳/۹ درصد) در هفته دوازدهم شد (P =۰/۰۲۲). سطوح منفی CRP همچنان در هفته بیست و ششم (۹۰/۰ درصد) و هفته پنجاه و دوم (۹۴/۱ درصد) به طور معنی‌داری بالاتر بود (P <۰/۰۰۱). بررسی تغییرات CRP در طی چهار دوره پیگیری افزایش معنی‌داری در کاهش سطوح آن نشان داد (آزمون فریدمن، P <۰/۰۰۱)(تصویر شماره ۳، B). مقادیر هموگلبولین (Hb) در طول درمان با توفاسیتینیب افزایش معنی‌داری داشت (آزمون فریدمن، P <۰/۰۰۱). بررسی فریتین و دیگر پارامترهای آزمایشگاهی از لحاظ آماری تغییر معنی‌داری نداشته‌اند (تصویر شماره ۳، D).

نتایج همبستگی کالپروتکتین مدفوعی نشان داد که کاهش این مارکر در هفته‌ی ۵۲ ام ارتباط مستقیمی با کاهش آن در هفته ۱۲ ام (P =۰/۰۲۵ r =۰/۵۹۳ و ۰/۵۹۳) و ۲۶ ام (P <۰/۰۰۱، r =۰/۸۵۸) داشت. علاوه بر این، کاهش CRP در هفته ۱۲ ام ارتباط معنی‌داری با کاهش آن در ادامه درمان، هفته‌های ۲۶ ام (P =۰/۰۱۲) و ۵۲ ام (P =۰/۰۳۲) نشان داد.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که توفاسیتینیب در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو متوسط تا شدید و مقاوم به درمان‌های بیولوژیک، اثربخشی بالایی دارد، به‌طوری‌که حدود ۸۸ درصد بیماران به پاسخ بالینی دست یافتند و بیش از ۸۰ درصد بهبودی خود را تا حدود یک سال حفظ کردند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]



تصویرشماره ۳: ارزیابی پارامترهای آزمایشگاهی در بیماران تحت درمان با داروی توفاسیتینیب، A: سطوح کالپروتکتین مدفوعی (µg/g)، B: فراوانی (۱۰۰ درصد) CRP، C: غلظت هموگلوبین (Hb, g/dL)، D: غلظت فریتین (ng/mL) در هفته‌های پایه، هفته دوازدهم، هفته بیست و ششم و هفته پنجاه و دوم به صورت ستون نشان داده شد. مقایسه زوجی (آزمون ویلکاکسون) بین زمان های پیگیری، پس از معنی‌داری آزمون مقادیر تکراری (آزمون فریدمن)، انجام شد و معنی‌داری زیر ۰/۰۵ با خطوط بالای ستون‌ها نشان داده شده است.

برای افزایش قابلیت مقایسه با مطالعات پیشین و کاهش اختلاف در تفسیر نتایج، اثربخشی توفاسیتینیب بر اساس تعاریف استاندارد و رایج «پاسخ بالینی » و «بهبودی بالینی » در بیماران مبتلا به کولیت اولسراتیو گزارش شد(۱۲، ۲۳). درمان القایی با توفاسیتینیب ۲۰ میلی‌گرم روزانه در ۸-۱۲ هفته اول، ۸۸/۴۶ درصد پاسخ بالینی در بیماران مطالعه حاضر ایجاد کرد و سه بیمار (۱۱/۵۴ درصد) از لحاظ نمره جزئی مایو هیچ تغییری نشان ندادند که به‌عنوان عدم پاسخ اولیه به درمان (primary non-responder) در نظر گرفته شدند. در کارآزمایی‌های گذشته دیده شد که درمان القایی ۸ هفته‌ای با توفاسیتینیب با دوز ۱۰ میلی‌گرم دو بار در روز، به ترتیب منجر به ۶۱ و ۵۲/۲ درصد پاسخ بالینی و ۴۸ و ۴۳/۵ درصد بهبودی بالینی شد(۱۲، ۲۴). نتایج اولین مطالعه از اثربخشی و ایمنی توفاسیتینیب در ایران، نشان داد که درمان القایی در ۸ هفته اول موجب پاسخ بالینی در ۸۴ درصد از بیماران شد، در حالی که بهبودی بالینی در کم‌تر از ۱۰ درصد آن ها گزارش شد(۲۵). از این رو، نتایج مطالعه حاضر از نظر روند پاسخ به توفاسیتینیب در مقایسه با مطالعات گذشته، اثربخشی درمان القایی آن را برای کولیت اولسراتیو متوسط و شدید مقاوم به درمان تأیید می‌کند.

در فاز نگهدارنده، تنها یک بیمار (۴ درصد) عدم پاسخ (ثانویه) به درمان را نشان داد. در حالی که ۷۶ درصد از بیماران مطالعه حاضر به بهبودی بالینی رسیده بودند. از لحاظ طول دوره پیگیری بیماران، مطالعه ما ۵۲ هفته (۱۲ ماه) بود که با مطالعه Jameshorani و همکاران شباهت داشت، ولی Shimizu و همکاران طی ۱۵۶ هفته (۳۶ ماه) ۴۶ بیمار را تحت درمان با توفاسیتینیب ارزیابی کردند(۲۴، ۲۵). با این حال نتایج هفته ۵۲ مطالعه حاضر با این دو مطالعه

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

قابل بحث است. نتایج مطالعه حاضر نشان داد ۸۰/۹۵ درصد از بیماران بر اساس نمره جزئی مایو به بهبودی بالینی رسیدند، اما در مطالعه اول بر اساس نمره کلی و جزئی مایو به ترتیب ۶۱/۱ و ۷۲/۲ درصد بود. نتایج همین بررسی در مطالعه دوم بر اساس نمره جزئی مایو ۴۵/۷ درصد بود، در حالی که تعاریف و شرایط ارزیابی در هر سه مطالعه نسبتا یکسان بود. به طور مثال Jameshorani و همکاران علت تفاوت مشاهده شده در مطالعه خود با دیگران را، تا حدی، به عواملی همچون شدیدتر بودن بیماری (۸۱/۱ درصد)، فراوانی بالای بیماران مقاوم به درمان ضد TNF (۶۹/۸ درصد)، مصرف همزمان آمینوسالیسیلات‌های خوراکی (۹۲/۵ درصد) یا کورتون (۱۵ درصد)، و طراحی مطالعه (یک بازو و یک محل بررسی) خود مرتبط دانستند، در حالی که جامعه مورد بررسی در این مطالعه از نظر فراوانی بسیار شبیه به وضعیت نامبرده (به ترتیب ۷۳/۱، ۱۰۰، ۶۹/۲۳، ۱۱/۵۴ درصد، و تک بازو-تک محل) بود(۲۵).

نتایج این مطالعه از تجربه‌ی بهبودی بالینی همراه با نیازمندی به کورتیکواستروئید در ۳۰/۷۷ درصد از بیماران دیده شد که نزدیک به نتایج مطالعات دیگران (Honap و همکاران، ۴۴ درصد در هفته ۲۶) (Lair-Mehiri و همکاران، ۳۴ درصد در هفته ۴۸) بود(۱۸، ۱۹). تحمل‌پذیری دارو به طور کلی در بین بیماران مطالعه حاضر مطلوب بود. عوارض جانبی از نظر شدت خفیف بودند. در حالی که در کارآزمایی‌های بالینی، عفونت دستگاه تنفسی فوقانی و علائم شبه آنفولانزا و همچنین تغییرات در پروفایل لیپیدی از جمله شایع‌ترین عوارض جانبی گزارش شده پس از درمان با توفاسیتینیب هستند که حتی منجر به قطع درمان نیز می‌شوند(۱۹، ۲۶).

مطالعه حاضر نشان داده است که در هیچ یک از دورهای پیگیری درمان، نوع داروی بیولوژیک قبلی، جنسیت، سن، مصرف کورتیکواستروئید، شدت و وسعت و طول مدت بیماری تأثیر معنی‌داری بر بهبودی بالینی ناشی از توفاسیتینیب نداشت که این با نتایج مطالعات قبلی هماهنگ است. کاهش معنی‌دار در پارامترهای زیستی التهاب شامل کالپروتکتین مدفوع و CRP، مؤید اثرات ضد التهابی توفاسیتینیب است. این یافته‌ها مشابه گزارش‌های Lin و همکاران است که کاهش این مارکرهای زیستی را با بهبود بالینی مرتبط می‌دانند(۱۵).

از محدودیت های این مطالعه می توان گفت که مطالعه حاضر یک بررسی گذشته‌نگر بود که تنها در یک مرکز و در یک بازو طراحی شد. همچنین به دلیل ضیق وقت برای دفاع از پایان نامه‌ی دانشجویی، علاوه بر تعداد کم بیماران تحت درمان، ۵ بیمار به دلیل کوتاه بودن دوره پیگیری کم‌تر از ۵۲ هفته، از آنالیز نهایی این مطالعه خارج شدند که این مورد نیز به نوبه خود موجب ایجاد نتایج غیر واقع احتمالی می گردد.

اثربخشی بالینی، بهبود معنادار پارامترهای زیستی و ایمنی قابل قبول، توفاسیتینیب را به گزینه‌ای موثر و قابل اعتماد در الگوریتم درمان کولیت اولسراتیو، به ویژه در جمعیت‌هایی که به درمان‌های قبلی پاسخ نداده‌اند، تبدیل کرده است. بنابراین، اهمیت انجام مطالعات بومی مانند مطالعه حاضر، جهت بهینه‌سازی راهبردهای درمانی تأکید شده است.

سپاسگزاری

از دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت همکاری در تهیه این مقاله کمال تقدیر و تشکر به عمل می‌آید. مقاله حاضر حاصل پایان‌نامه دانشجویی مقطع فلوشیپ دانشجو دکتر شاپور احمدی می‌باشد.

References

1- Mehandru S, Allen P, Peyrin-Biroulet L, Colombel JF. Ulcerative colitis. Lancet 2017; 389(10080): 1756-1770. PMID: 28433795.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

2- Devlen J, Beusterien K, Yen L, Ahmed A, Cheifetz AS, Moss AC. The burden of inflammatory bowel disease: a patient-reported qualitative analysis and development of a conceptual model. Inflamm Bowel Dis 2014; 20(3): 545-552. PMID: 24445162.

3- Vavricka SR, Schoepfer A, Scharl M, Lakatos PL, Navarini A, Rogler G. Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. Inflamm Bowel Dis 2015; 21(8): 1982-1992. PMID: 26154136.

4- Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. Lancet 2017; 390(10114): 2769-2778. PMID: 29050646.

5- Malekzadeh MM, Vahedi H, Gohari K, Mehdipour P, Sepanlou SG, Daryani NE, et al. Emerging epidemic of inflammatory bowel disease in a middle income country: a nation-wide study from Iran. Arch Iran Med 2016; 19(1): 2-15. PMID: 26702743.

6- de Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2016; 13(1): 13-27. PMID: 26627550

7- Haag LM, Siegmund B. Intestinal microbiota and the innate immune system – a crosstalk in Crohn's disease pathogenesis. Front Immunol 2015; 6: 489. PMID: 26441980.

8- Mozdiak E, O'Malley J, Arasaradnam R. Inflammatory bowel disease. BMJ 2015; 351: h4416. PMID: 26310761.

9- Gordon JP, McEwan PC, Maguire A, Sugrue DM, Puelles J. Characterizing unmet medical need and the potential role of new biologic treatment options in patients with ulcerative colitis and Crohn's disease: a systematic review and clinician surveys. Eur J Gastroenterol Hepatol 2015; 27(7): 804-812. PMID: 26011239.

10- Kornbluth A, Sachar DB; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Ulcerative colitis practice guidelines in adults: American College of Gastroenterology, Practice Parameters Committee. Am J Gastroenterol 2010; 105(3): 501-523. PMID: 20068560.

11- D'Amico F, Parigi TL, Fiorino G, Peyrin-Biroulet L, Danese S. Tofacitinib in the treatment of ulcerative colitis: efficacy and safety from clinical trials to real-world experience. Ther Adv Gastroenterol 2019; 12: 1756284819848631. PMID: 31068973

12- Sandborn WJ, Ghosh S, Panes J, Vranic I, Su C, Rousell S, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in active ulcerative colitis. N Engl J Med 2012; 367(7): 616-624. PMID: 22894574.

13- Sandborn WJ, Su C, Sands BE, D'Haens GR, Vermeire S, Schreiber S, et al. Tofacitinib as induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. N Engl J Med 2017; 376(18): 1723-1736. PMID: 28467869.

14- Lichtenstein GR, Loftus EV Jr, Bloom S, Lawendy N, Chan G, Friedman GS, et al. Tofacitinib, an oral Janus kinase inhibitor, in the treatment of ulcerative colitis: an interim analysis of an open-label, long-term extension study with up to 4.9 years of treatment. Am J Gastroenterol 2018; 113(Suppl 1): S329. PMID: 36593606.

15- Lin CH, Liu WS, Wan C, Wang HH. Effectiveness of tofacitinib in patients with ulcerative colitis: an updated systematic review and meta-analysis of real-world

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]

studies. BMJ Open Gastroenterol 2024; 11(1): e001347. PMID: 38453457.

16- Huang F, Luo ZC. Adverse drug events associated with 5mg versus 10mg tofacitinib (Janus kinase inhibitor) twice daily for the treatment of autoimmune diseases: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Rheumatol 2019; 38(2): 523-534. PMID: 30465113.

17- Deepak P, Alayo QA, Khatiwada A, Lin B, Fenster M, Dimopoulos C, et al. Safety of tofacitinib in a real-world cohort of patients with ulcerative colitis. Clin Gastroenterol Hepatol 2021; 19(8): 1592-1601.e3. PMID: 33493672

18- Honap S, Chee D, Chapman TP, Patel M, Kent AJ, Ray S, et al. Real-world effectiveness of tofacitinib for moderate to severe ulcerative colitis: a multicentre UK experience. J Crohns Colitis 2020; 14(10): 1385-1393. PMID: 32232302.

19- Lair-Mehiri L, Stefanescu C, Vaysse T, Laharie D, Roblin X, Rosa I, et al. Real-world evidence of tofacitinib effectiveness and safety in patients with refractory ulcerative colitis. Dig Liver Dis 2020; 52(3): 268-273. PMID: 31928931.

20- Berinstein JA, Sheehan JL, Dias M, Berinstein EM, Steiner CA, Johnson LA, et al. Tofacitinib for biologic-experienced hospitalized patients with acute severe ulcerative colitis: a retrospective case-control study. Clin Gastroenterol Hepatol 2021; 19(10): 2112-2120.e1. PMID: 33137493.

21- Rubin DT, Ananthakrishnan AN, Siegel CA, Sauer BG, Long MD. ACG clinical guideline: ulcerative colitis in adults. Am J Gastroenterol 2019; 114(3): 384-413. PMID: 30840605.

22- Lewis JD, Chuai S, Nessel L, Lichtenstein GR, Aberra FN, Ellenberg JH. Use of the noninvasive components of the Mayo score to assess clinical response in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2008; 14(12): 1660-1666. PMID: 18623174.

23- Lohan C, Diamantopoulos A, LeReun C, Wright E, Bohm N, Sawyer LM. Tofacitinib for the treatment of moderately to severely active ulcerative colitis: a systematic review, network meta-analysis and economic evaluation. BMJ Open Gastroenterol 2019; 6(1): e000302. PMID: 31645901.

24- Shimizu H, Aonuma Y, Hibiya S, Kawamoto A, Takenaka K, Fujii T, et al. Long-term efficacy and safety of tofacitinib in patients with ulcerative colitis: 3-year results from a real-world study. Inflamm Bowel Dis 2024; 22(3): 369-377. PMID: 40850694.

25- Jameshorani M, Vahedi H, Sadeghi A, Sima AR, Anushiravani A, Malekzadeh MM, et al. Efficacy and safety of tofacitinib for treatment of moderate to severe active ulcerative colitis: first report from Iran. Arch Iran Med 2021; 24(5): 354-363. PMID: 34060215.

26- Resál T, Bacsur P, Keresztes C, Bálint A, Bor R, Fábián A, et al. Real-life efficacy of tofacitinib in various situations in ulcerative colitis: a retrospective worldwide multicenter collaborative study. Inflamm Bowel Dis 2024; 30(5): 768-779. PMID: 37413572.

27- Kobayashi T, Hoshi M, Yuasa A, Arai S, Ikeda M, Matsuda H, et al. Cost-effectiveness analysis of tofacitinib compared with biologics in biologic-naïve patients with moderate-to-severe ulcerative colitis in Japan. Pharmacoeconomics 2023; 41(5): 589-604. PMID: 36867129.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-10]