Journal of Research in Psychological Health
March 2019, Volume 12, Issue 4

# Dynamic Modeling of the Effectiveness of Third Wave Cognitive Behavioral Therapy and Antidepressants Drugs on Major Depressive Disorder

**Seyed Esmaeil Hosseini [1], Mohammad Pooyan [2], Alireza Valizadeh [3], Alireza Moradi [4]**

*1. Institute for Cognitive Science studies, Tehran, Iran. sehosseini93@gmail.com*
*2. Department of Engineering, Shahed University, Tehran, Iran.*
*3. Basic Sciences Graduate University, Zanjan, Iran.*
*4. Department of psychology, University of Kharazmi, Tehran, Iran.*

**Citation:** Hosseini SE, Pooyan M, Valizadeh A, Moradi A. Dynamic Modeling of the Effectiveness of Third Wave Cognitive Behavioral Therapy and Antidepressants Drugs on Major Depressive Disorder.Journal of research in psychological health, 12 (4), 16-27. [Persian].

## Highlights

- Depression relapse time durations have been 144 by no treatment.
- Depression relapse time durations have been 71 by antidepressant therapy.
- Depression relapse time durations have been 68 by dialectical behavior therapy.
- Depression relapse time durations have been 59 by combination of antidepressants and dialectical behavior therapy.
- The combined effect of antidepressants and dialectical behavior therapy reduced the duration of recovery from depression by 10 months.

**Keywords**
Major Depressive Disorder,
Dynamic Systems Model,
Antidepressants Drugs,
Third Wave Cognitive Behavioral Therapy

## Abstract

Studying major depressive disorders and related factors is necessary to understand the nature of this disorder and to formulate more effective therapeutic strategies. Approximate duration of one episode of major depressive disorder is averagely between 3 to 12 months; however, in chronic types, the ratio would be prolonged to 24 months. The aime of this research which performed through second-order dynamic model was to investigate the effectiveness of antidepressants and third wave cognitive-behavioral therapies on the duration of any episode of major depressive disorder. Through MATLAB programming and changing the model parameters, we investigate the effectiveness of treatments on duration of episode in major depressive disorder. The average age of any participants were considered 64 years old. Outcomes before and after 14 weeks treatment with antidepressants drugs (as imipramine or its equivalent of therapeutic services) and psychotherapies (included mindfulness-based acceptance and commitment therapty [ACT] and dialectical behavior therapy [DBT]) were obtained. According to the findings, for most of people suffering from major depressive disorder, relapses are prevalent phenomena. Depression relapse time durations have been 144, 71, 68, and 59 months respectively under following conditions: receiving no treatment; receiving untidepressants; receiving dialectical behavior therapy; and, receiving a combination of antidepressants and dialectical behavior therapy. The results from dynamic modeling showed that combined method of ACT, DBT, and using antidepressant (or its equivalant) drugs provides better outcomes in treatment for depression and relapse prevention. This combined method reduced the duration of recovery from depression by 10 months.



[ Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20080166.1397.12.4.1.6 ]
[ DOI: 10.52547/rph.12.4.16 ]

# مدل‌سازی دینامیکی اثربخشی درمان‌های شناختی رفتاری موج سوم و داروهای ضدافسردگی بر اختلال افسردگی اساسی

سید اسماعیل حسینی[۱]، محمد پویان[۲]، علیرضا ولی‌زاده[۳]، علیرضا مرادی[۴]

۱. پژوهشکدهٔ علوم شناختی، تهران، ایران. sehosseini93@gmail.com
۲. دانشکدهٔ مهندسی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران.
۳. دانشکدهٔ فیزیک، دانشگاه تحصیلات تکمیلی علوم پایه، زنجان، ایران.
۴. دانشکدهٔ علوم تربیتی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.

**تاریخ دریافت**
۹۷/۷/۲۷
**تاریخ پذیرش**
۹۷/۱۲/۲۷

**واژگان کلیدی**
اختلال افسردگی اساسی، مدل سامانه‌های دینامیکی، داروهای ضدافسردگی، درمان شناختی‌رفتاری موج سوم

**یافته‌های اصلی**

- مدت‌زمان بهبودی از افسردگی، اگر درمان نشود، بیش از ۱۴۴ ماه است.
- مدت‌زمان بهبودی از افسردگی، با دریافت داروهای ضدافسردگی ۷۱ ماه است.
- مدت‌زمان بهبودی از افسردگی، با رفتاردرمانی دیالکتیکی ۶۸ ماه است.
- مدت‌زمان بهبودی از افسردگی، با ترکیب مداخله‌ای داروهای ضدافسردگی و رفتاردرمانی دیالکتیکی ۵۹ ماه است.
- روش ترکیبی دارودرمانی و رفتاردرمانی دیالکتیکی، مدت‌زمان بهبودی از افسردگی را حدود ۱۰ ماه کاهش می‌دهد.

**چکیده**

مطالعهٔ دوره‌های افسردگی اساسی و عوامل مؤثر بر آن‌ها، برای درک ماهیت این اختلال و تدوین راهبرد درمانی مؤثرتر، ضروری است. مدت‌زمان تقریبی دیرش یک دورهٔ اختلال افسردگی اساسی به‌طور متوسط، بین ۳ تا ۱۲ ماه است؛ درحالی‌که این نسبت برای دوره‌های مزمن تا ۲۴ ماه طول می‌کشد. هدف از این پژوهش، مدل‌سازی دینامیکی نحوهٔ تأثیر داروهای ضدافسردگی و درمان‌های شناختی‌رفتاری موج سوم، بر دوره‌های اختلال افسردگی، با استفاده از مدل دینامیکی مرتبهٔ دوم بود. با استفاده از برنامه‌نویسی متلب و تغییر مؤلفه‌های مدل که هرکدام بیانگر یک عامل مؤثر در اختلال‌افسردگی است، نحوهٔ تأثیر درمان‌ها، بر دوره‌های افسردگی بیماران، در بازهٔ زمانی یک عمر طبیعی ۶۴ساله، مدل‌سازی شد. دوره‌های افسردگی اساسی، قبل و بعد از درمان با داروهای ضدافسردگی نظیر ایمی‌پرامین یا معادل آن و درمان به روش تعهد و پذیرش مبتنی‌بر توجه‌آگاهی و رفتاردرمانی دیالکتیکی، در بیمارانی که به‌مدت ۱۴ هفته خدمات درمانی، دریافت کردند، به دست آمد. یافته‌ها نشان داد، برای بیشتر افراد دارای اختلال افسردگی اساسی، عود پس از بهبودی، پدیده‌ای رایج است. مدت‌زمان بهبودی از افسردگی، در وضعیت عدم‌دریافت درمان، بیش از ۱۴۴ ماه، با دریافت داروهای ضدافسردگی ۷۱ ماه، با رفتاردرمانی دیالکتیکی ۶۸ ماه و با ترکیب مداخله‌ای داروهای ضدافسردگی و رفتاردرمانی دیالکتیکی ۵۹ ماه است. نتایج مدل‌سازی دینامیکی نشان داد که ترکیب دو مداخلهٔ روش تعهدوپذیرش همراه با رفتاردرمانی دیالکتیکی و درمان دارویی، نتایج بهتری در درمان افسردگی و پیشگیری از عود دارد. این روش ترکیبی، حدود ۱۰ ماه، مدت‌زمان لازم برای بهبودی از افسردگی را کاهش می‌دهد.



[ Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20080166.1397.12.4.1.6 ]
[ DOI: 10.52547/rph.12.4.16 ]

**مقدمه**

بیش از دوهزار سال است که افسردگی را به‌عنوان یک سندرم بالینی می‌شناسند (۱،۲)، باوجوداین، هنوز توضیحات رضایت‌بخشی، از این ویژگی‌های پازل‌گونه وجود ندارد و هنوز شکاف‌های بزرگی در درک ماهیت، سبب‌شناسی و گروه‌بندی آن دیده می‌شود. به‌تازگی، فرضیه‌های متعددی ارائه شده است که برای توضیح دینامیک اختلال افسردگی اساسی تلاش می‌کنند؛ اما به‌هرحال، همهٔ فرضیه‌ها، محدودیت‌هایی دارند و درک ما از اینکه چه چیزی موجب اختلال افسردگی اساسی می‌شود، هنوز ناقص است. فرضیه‌های موجود، انحصاری نیستند؛ اما مکمل هم هستند. پرسش این است که چطور فرضیه‌های مختلف را با هم یکپارچه کنیم؟ مدل‌های ریاضی برای توصیف این مسئله، بسیار خوب و مناسب است.

یکی از نظریه‌های مهم دربارهٔ عامل افسردگی، کاهش سروتونین فرستنده‌های عصبی، نُرواپی‌نفرین یا دوپامین در دستگاه عصبی مرکزی است (۴،۳). بیشتر داروهای ضدافسردگی[1] (ADs) سطح مونوآمین‌های برون‌سلولی را به‌سرعت افزایش می‌دهند؛ اما شروع تأثیر بالینی محسوس معمولاً سه‌چهار هفته به طول می‌انجامد (۵-۷). اغلب از بازدارنده‌های گزینشی جذب مجدد سروتونین[2] (SSRIs)، به‌عنوان نخستین درمان اختلال افسردگی اساسی استفاده می‌شود؛ اما سرعت پاسخ‌گویی آن‌ها در فعالیت‌های روزانه ۵۰ تا ۶۰ درصد است (۸). در برخی پژوهش‌ها، داروهای ضدافسردگی، حتی نسبت به داروناما (پلاسیبو)[3] برتری نداشته‌اند. به بیان دقیق‌تر، تأثیر داروناما، حدود ۷۵درصد تأثیر داروی افسردگی است (۹). نرخ بالای درمان ناکافیِ این اختلال، همچنان یک نگرانی اصلی محسوب می‌شود. تحقیق مقایسه‌ای بین درمان با داروی ضدافسردگی و درمان‌های شناختی، درمان‌شناختی رفتاری[4] و رفتاردرمانی دیالکتیکی[5] نشان داده است که تأثیرگذاری هر دوی این روش‌ها در انواع غیرروان‌پریشانهٔ افسردگی، یکسان است (۱۰،۱۱).

1. antidepressants Drugs
2. selective Serotonin Reuptake Inhibitors
3. placebo
4. cognitive Behavioral Therapy
5. dialectical Behavior Therapy

درواقع، در برخی نظریه‌های افسردگی، جنبه‌های شناختی عوامل اصلی در سبب‌شناسی و حفظ اختلال محسوب می‌شوند (۱۲-۱۴). در این مدل‌ها فرض بر آن است که بیماران افسرده، اطلاعات متناسب با افسردگی را، به‌طور گزینشی پردازش می‌کنند، که به نظر می‌رسد این موضوع، بخشی از عامل آسیب‌پذیری را تشکیل می‌دهد. در حقیقت اختلال افسردگی، پدیده‌ای چندعاملی است.

داده‌های مدل با استفاده از توزیع یکنواخت و تشخیص ریاضی استخراج شده است. داده‌های تجربی از نمونه‌های بالینی‌ای استخراج شده است که در آمریکا در سال ۱۹۹۹ به‌مدت ۱۵ سال، دوره‌های افسردگی ۳۸۰ بیمار اختلال افسردگی اساسی را تحت کنترل داشته‌اند (۱۵)؛ نمونه‌هایی که در سال ۲۰۰۰ تحت حمایت وزارت بهداشت و رفاه ژاپن به‌مدت ۲ سال روی ۹۰ بیمار اختلال افسردگی اساسی انجام شده است (۱۶) و نیز نمونه‌هایی که در سال ۲۰۰۲ تحت حمایت وزارت بهداشت و رفاه هلند، به‌مدت ۲ سال روی ۷۰۷۶ بیمار صورت گرفته است (۱۷). عمدتاً داروهای ضدافسردگی استفاده‌شده در داده‌های بالینی، ایمی‌پرامین یا معادل آن، با دوزهای متفاوت است. در این مقالات علاوه‌بر کنترل دوره‌های افسردگی، داده‌های ارزشمندی در مورد درمان دارویی و رفتاری شناختی وجود دارد که استفاده شده است (۱۸).

درمانِ مبتنی‌بر تعهد و پذیرش[6]، یکی از انواع جدید درمان‌های شناختی و رفتاری و مبتنی‌بر توجه‌آگاهی[7] است، که اثربخشی آن برای درمان طیف گسترده‌ای از وضعیت‌های بالینی معلوم شده است (۱۹). هدف درمان مبتنی‌بر تعهد و پذیرش، ایجاد یک زندگی غنی و پرمعنا برای فردی است که رنج ناگزیر موجود را می‌پذیرد. تنها از طریق اعمال آگاهانه است که می‌توانیم یک زندگی پرمعنا بسازیم. البته همین‌که برای ساختن چنین زندگی‌ای تلاش خود را آغاز کنیم، با انواع و اقسام موانع به شکل تجربه‌های درونی ناخواسته و نامطلوب (افکار، تصورات، احساسات، حس‌های بدنی، تکانه‌ها، خاطرات) روبه‌رو خواهیم شد. درمان مبتنی‌بر تعهد و پذیرش، برای ادارهٔ این تجربه‌های درونی، مهارت‌های توجه‌آگاهی را به ما می‌آموزد

6. Acceptance Commitment Therapy
7. Mindfulness



[ Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20080166.1397.12.4.1.6 ]
[ DOI: 10.52547/rph.12.4.16 ]

(۱۹).

درمان مبتنی‌بر تعهد و پذیرش، همراه با رفتاردرمانی دیالکتیکی، شناخت‌درمانی مبتنی‌بر توجه‌آگاهی[1] و کاهش استرس مبتنی‌بر توجه‌آگاهی[2] ازجمله درمان‌های شناختی رفتاری معروف به موج سوم است. همگی این رویکردها تأکید عمده‌ای بر آموزش و کاربست مهارت‌های توجه‌آگاهی دارند (۱۹). در رفتاردرمانی دیالکتیکی، هیچ تلاشی برای کاهش، تغییر، اجتناب، سرکوب یا کنترل افسردگی نمی‌شود؛ بلکه مراجعین یاد می‌گیرند تا اثر و نفوذ افکار و احساسات نامطلوب را با استفادهٔ مؤثر از توجه‌آگاهی کاهش بدهند (۱۱). مراجعین یاد می‌گیرند تا مبارزه با تجربیات درونی خود را متوقف کنند، آغوش خود را برایشان بگشایند و بی‌زحمت به آن‌ها اجازه بدهند تا بیایند و بروند. وقت، نیرو و پولی که قبلاً برای کنترل کیفیت حال خود خرج می‌کردند، حال صرف این می‌شود که اقدامی مؤثر در جهت ارزش‌های زندگی خود انجام دهند تا ساعت‌های زندگی‌شان جان یابد و لحظه‌هایش گرانبار شود.

برای حدود نیمی از بیمارانی که با رفتاردرمانی دیالکتیکی درمان می‌شوند، با گذشت سه ماه از زمان درمان، علائم تقلیل می‌یابد و با گذشت زمان، تعداد بیماران در مرحلهٔ تقلیل علائم افزایش می‌یابد (۲۱،۲۰،۱۱).

برای بیشتر افراد دارای اختلال افسردگی اساسی، عود پس از بهبودی، یک پدیدهٔ رایج است. هرچند برطرف شدن نشانه‌ها و علائم افسردگی، هدف اصلی درمان است، اما حفظ این وضعیت سلامت، یکی از چالش‌های فعلی درزمینهٔ بهداشت روان است. هم مطالعات طبیعي و هم درماني افسردگي اساسي، بر میزان بالاي عود پس از بهبودي تأکید کرده‌اند (۲۲-۲۷). هرچه تعداد دوره‌های قبلی بیشتر باشد، به همان اندازه، عود سریع‌تر رخ می‌دهد (۲۵-۲۷). سبک زندگی مانند تغذیه، مسئولیت‌پذیری، ورزش و رشد معنوی از عواملی هستند، که اثر مستقیمی بر درمان افسردگی دارند؛ لذا متغیرهای متعددی، باید مورد مداخلهٔ درمانی قرار گیرند (۲۸-۳۰).

در پژوهشی، نشان داده شده است که یک مدل توزیع لگاریتم نرمال ممکن است، برای توزیع دوره‌های افسردگی مناسب باشد (۳۱). در پژوهش دیگری، دینامیک خلق را با نوسان‌سازها نشان داده‌اند. یک نوسان‌ساز، خروجی‌های دینامیک خلقی را از یک حالت متوسط، در دورهٔ آرام، تا حالت اپیزودیک توصیف می‌کند و این نوسان‌سازها می‌توانند، هم به‌صورت مستقیم و هم غیرمستقیم از طریق نویز، جفت شوند (۳۲).

این پژوهش به کمک مدل‌سازی دینامیکی اختلال افسردگی اساسی (۲۸) و طبق راهنمای آماری و تشخیصی اختلال روانی، چاپ پنجم، DSM-5™[3] که معیار تشخیص اختلالات روانی است، انجام شده است.

در این پژوهش، براساس مدل ریاضی و برنامه‌نویسی‌ای که به زبان متلب صورت گرفت، دوره‌های افسردگی اساسی چندین هزار فرد افسرده و تأثیر درمان‌ها در بازهٔ زمانی یک عمر طبیعی ۶۴ ساله بررسی شد.

نظام‌های دینامیکی مجزای منفرد با بسیاری از تئوری‌های موجود در مورد اختلال افسردگی اساسی، سازگار است. اگرچه این مدل، مکانیکی نیست، اما به ما در درک و واکاوی سبب‌شناسی و دینامیک اختلال افسردگی اساسی کمک می‌کند. هدف، تعریف سامانمند حالات در دورهٔ اختلال افسردگی اساسی و مطالعهٔ دینامیک‌های اختلال افسردگی اساسی است. پیش‌تر، یک کار پژوهشی بسیار ارزشمند در سال ۲۰۱۴ در این زمینه انجام شده است (۱۸) که علی‌رغم سازگاری فراوان با حالات واقعی و بالینی، محدودیت مهمی دارد و آن این است که سابقه و حالات افسردگی قبلی بیمار در این مدل، در نظر گرفته نشده است. این محدودیت مهم، یعنی سابقهٔ بیمار و دوره‌های قبلی بیمار که در وقوع حالت افسردگی بعدی تأثیر بسزایی دارد، برای اولین بار در مدل دینامیکی مرتبهٔ ۲ که در مقالهٔ جداگانه‌ای چاپ شده است (۲۸)، در نظر گرفته شد. در این پژوهش، تأثیر درمان‌ها (داروی ضدافسردگی و درمان‌های شناختی‌رفتاری موج سوم) با توجه به رخداد و دورهٔ افسردگی، به کمک مدل مذکور، مدل‌سازی شده است.

1. Mindfulness-Based Cognitive Therapy
2. Mindfulness-Based Stress Reduction
3. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders fifth Edition



[ Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20080166.1397.12.4.1.6 ]
[ DOI: 10.52547/rph.12.4.16 ]

## روش

مدل‌سازي ديناميكي، نوعي مدل‌سازي بر مبناي دانش رياضي است؛ يعني مدلي كه با اين روش ساخته مي‌شود، از معادلات رياضي تشكيل شده است. حتي در مورد ساده‌ترين مدل‌ها نيز، عموماً ذهن انسان از حلّ معادله‌ها ناتوان است و بايد براي حل معادلات مدل و رسيدن به جواب، از شبيه‌سازي كامپيوتري استفاده كند. روش مدل‌سازي هر سامانهٔ ديناميكي، داراي مراحل شناخت و تعريف مسئله، ساختن مدلي كه بتواند مسئله را توصيف كند و رسيدن به بينش و فهم با استفاده از توصيف و تجزيه‌وتحليل داده‌ها است. ارائهٔ مدل رياضي براي اختلال افسردگي اساسي كاري بسيار جديد و نو است. هرچند كارهاي زيادي براي ارائهٔ مدل، برمبناي دانش رياضيات انجام شده است، ولي فقدان يک مدل جامع كه سازگاري بيشتري با اختلال افسردگي اساسي داشته باشد، كاملاً حس مي‌شد. در اين پژوهش، تأثير درمان‌هاي شناختي رفتاري موج سوم و دارو، براي اولين بار به‌صورت مدل رياضي و نرم‌افزاري انجام شده است.

در پژوهش مدل ديناميكي اختلال افسردگي اساسي (۲۸)، با توجه به عوامل مؤثر در اختلال افسردگي اساسي و تعريف كلي آن، مدل ديناميكي افسردگي، براساس توابع (۱) و (۲) نوشته شده است. اين معادلات دوبعدي، مي‌توانند حالات افسردگي، سابقهٔ بيمار و تكرار دوره‌ها، در طول مدت عمر طبيعي يک انسان را بيان كنند. سامانه‌هاي دوبعدي غيرخطي مي‌توانند به‌طور هم‌زمان، تعداد زيادي جاذب داشته باشند. برخلاف سامانه‌هاي يک‌بعدي، در سامانه‌هاي دوبعدي، نقاط تعادل ناپايدار بسترهاي جذب را جدا نمي‌كنند. بسترهاي جذب توسط يک زوج مسير حركت، به‌نام «جداكننده» از هم جدا مي‌شوند. در پايداري دوگانه، به‌دليل وجود حالت‌هاي استراحت و دوره‌هاي تكرارشونده، مدل دچار دورهٔ حدي مي‌شود. به بيان روان‌شناختي، دورهٔ حدي، معادل تكرار دوره‌هاي افسردگي است. با تعريف فلوچارتي كه به نام ماشين حالت محدود معرفي شده است (۲۸)، يک تعريف كلي از افسردگي اساسي بيان شده است. به كمک برنامه‌نويسي به زبان متلب، معادلات ديناميكي و ماشين حالات افسردگي، مدل‌سازي شده است. با استفاده از مدل ديناميكي يادشده (۲۸)، با تغيير مؤلفه‌ها، در توابع (۱) و (۲)، هم اثر درمان دارويي و موج سوم، بر دوره‌هاي افسردگي، مدل‌سازي شده است و هم داده‌هاي توليدشده توسط مدل، با داده‌هايي كه به‌صورت بالينی در مدت بازهٔ زماني طولاني به‌دست‌آمده و مقالات آن‌ها دردسترس است، مقايسه شده است (۱۷،۱۶،۱۵).

$$\frac{dM}{dt} = -a(M-b)(M-c)(M-d) + I + \varepsilon \quad (1)$$

$$\frac{db}{dt} = M(b - b_0) \quad (2)$$

در معادلات (۱) و (۲) متغير M بيانگر خُلق بيمار است (۲۸،۱۸). متغيرها با توجه به نحوهٔ تأثيرگذاريشان بر ديناميک اختلال افسردگي اساسي، به متغيرهاي فيزيولوژيكي زير نسبت داده شده‌اند (جدول ۱).

**جدول ۱- همبسته‌های فیزیولوژیکی احتمالیِ متغیرهای مدل (۲۸،۱۸)**

| همبسته‌های فیزیولوژیکی | متغیر | نماد |
|---|---|---|
| **حجم هیپوکامپ و نرخ تولید نرون‌های بالغ** | نرخ کاهشی | a |
| **سطح مونوآمین‌ها و سروتونین** | نقطهٔ ثابت پایدار منفی | b |
| **c<0 حالت خوش‌بینانه و c>0 حالت بدبینی** | نقطهٔ ثابت ناپایدار | c |
| **فعالیت آمیگدال** | نقطهٔ ثابت پایدار مثبت | d |
| **تأثیر محیط** | ورودی خارجی | i |
| **ورودی‌های پیش‌بینی‌ناشده یا رفتار خارجی مؤثر در خلق** | نویز | ε |



[ Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20080166.1397.12.4.1.6 ]
[ DOI: 10.52547/rph.12.4.16 ]

تمام افراد در زیرجمعیت مدل، متغیرهای یکسان و مشترکی دارند؛ برعکس، فرایند نویز، فرایندهای فیزیولوژیکی تصادفی و نیز عوامل محیطی خارجی را توصیف می‌کند. ممکن است علت نوسانات خُلق، تغییرات هورمونی تصادفی یا تغییرات ناشی از ریتم شبانه‌روزی باشد. تغییرات خارجی، یعنی موقعیت‌های استرس‌آور یا تغییرات سریع آب‌وهوایی نیز ممکن است باعث نوسان خلق در فرد در طول روز شود. نام «نویز» به این معنا نیست که فرایند نویز، بی‌ربط یا بی‌اهمیت است؛ برعکس، واژهٔ نویز در این مدل، اهمیت بسیاری دارد؛ چراکه تغییرات پیش‌بینی‌نشده را در خلق ایجاد می‌کند. این تصادفی بودن همان چیزی است که باعث می‌شود، سیر زمانی خُلق در فرد مدل‌سازی‌شده، با فرد دیگر تفاوت داشته باشد (۲۸).

## جامعه و نمونه

جامعهٔ آماری، همهٔ بیماران دارای حالات افسردگی اساسی هستند که این جامعه براساس توابع (۱) و (۲) با تغییر مؤلفه‌های متناسب، اثر درمان‌های دارویی و موج سوم، بر دوره‌های افسردگی، مدل‌سازی شده است. در نرم‌افزار متلب و برنامه‌نویسی صورت‌گرفته، تأثیر درمان‌ها، در بازهٔ زمانی یک عمر طبیعی ۶۴ساله بررسی شده است. برای شبیه‌سازی و مطالعهٔ پیشرفت حالت افسردگی، مدل سادهٔ سامانه‌های دینامیکی ارائه شده است. فرض شده است که تمام افراد دارای متغیرهای دینامیکی یکسان و متغیرهای فیزیولوژیکی مشابه‌اند و اختلالات افسردگی به‌صورت تصادفی بروز می‌کنند. دورهٔ افسردگی ممکن است با تقلیل علائم متوقف شود، که به‌صورت دوره‌ای بی‌علامت به‌مدت دست‌کم دو هفته تعریف می‌شود. تقلیل و بهبودی با علائم رفتاری یکسانی توأم هستند و در سطح رفتاری فقط با مدت علائم تشخیص داده می‌شوند. تقلیلی که شش ماه یا بیشتر به طول انجامد، «بهبودی» نامیده می‌شود (۲۸). درواقع، منظور از بهبودی، از بین رفتن دورهٔ افسردگی است؛ وگرنه درمان اختلال افسردگی اساسی، نیازمند بازهٔ زمانی طولانی است. ظهور دورهٔ افسردگی جدید بعد از بهبودی، «بازگشت» نامیده می‌شود (۲۸). عود، بازگشت علائم است که با تمام معیارهای سندرومی دورهٔ افسردگی در دورهٔ تقلیلِ علائم و قبل از بهبودی مطابقت دارد (۲۸).

مقدار اولیه در مدل که به زبان متلب برنامه‌نویسی شده است، از توزیع یکنواخت گرفته می‌شود. ماشین حالت متناهی را در حالت دورهٔ افسردگی بازگشتی مقدار اولیهٔ داده و زمان افزایش متغیر M بیش از ۵۰درصد را، زمان واکنش و زمان وقوع نخستین تقلیل با بهبود علائم را زمان تقلیل در نظر می‌گیریم. به زمانِ تقلیل، چهارده روز افزوده می‌شود؛ زیرا فرد باید دست‌کم چهارده روز علائم را داشته باشد تا بتوان آن دوره را دورهٔ افسردگی نامید. در گروه کنترل، متغیرها همان مؤلفه‌هایی بودند که در شبیه‌سازی سرعت وقوع از استفاده شده بودند (۲۸). داده‌های خروجی از مدل، در نرم‌افزار متلب تحلیل و نمودار مقایسه‌ای آن با داده‌های بالینی مقایسه شد. در گروه آزمایشی، برخی متغیرها، تغییر داده شد تا بتوان تأثیر درمان‌های مختلف ازجمله داروی ضدافسردگی (تغییر در مؤلفه‌های a و b)، درمان‌های موج سوم (تغییر در مؤلفهٔ c) و تغییرات سبک زندگی (تغییر در مؤلفهٔ I) را شبیه‌سازی کرد. مدل ارائه‌شده این قابلیت و انعطاف را دارد که با تغییر در متغیرهایش، نتایج حاصله را با داده‌های موجود از درمان‌های موج اول و موج دوم و هر کار پژوهشی‌ای که در زمینهٔ دوره‌های افسردگی و درمان بیماران اختلال افسردگی اساسی صورت گرفته است، مقایسه کرد؛ اما به‌دلیل فقدان داده‌های بالینی مناسب، قابلیت مقایسهٔ نتایج مدل، با پژوهش‌های دیگر محدود می‌شود. در ادامه مدل‌سازی صورت‌گرفته برای درمان دارویی و موج سوم، توضیح داده می‌شود.

## یافته‌ها

### مدل‌سازی تأثیر داروی ضدافسردگی

شایع‌ترین داروهای ضدافسردگی، آن داروهایی هستند که سازوکار مونوآمین‌ها در مغز، به‌ویژه سروتونین را تنظیم می‌کنند. درمان با داروی ضدافسردگی، سرعت رشد بافت عصبی در شکنج دندانه‌دار[1] را افزایش می‌دهد. ازآنجاکه متغیر a سرعت فراموشی حالت فعلی را تعیین می‌کند،

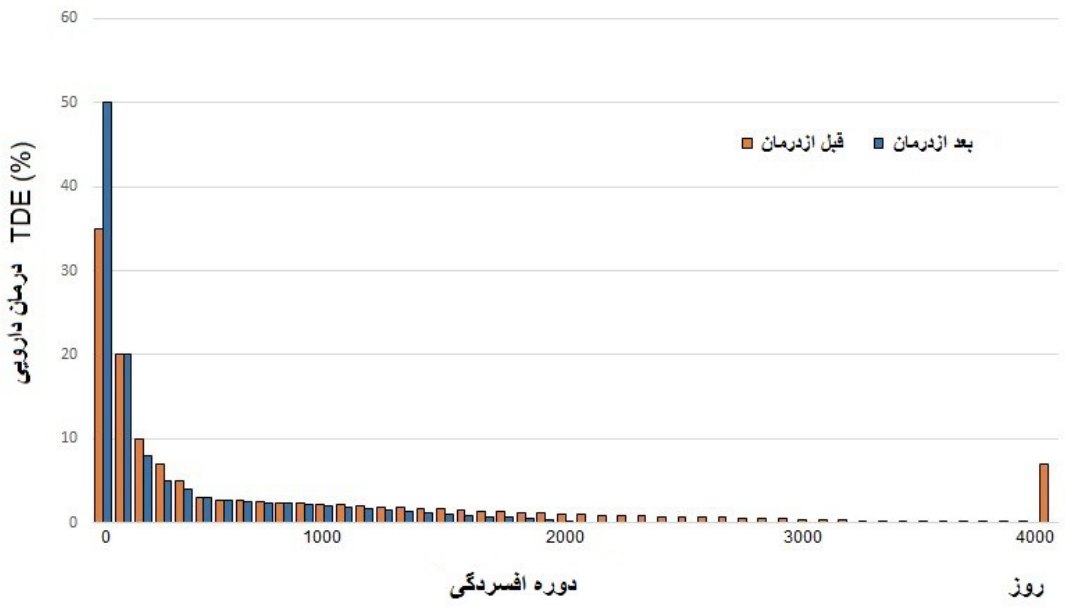
1. Dentate Gyrus



[ Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20080166.1397.12.4.1.6 ]
[ DOI: 10.52547/rph.12.4.16 ]

فرض بر این است که درمان با داروی ضدافسردگی، متغیر a را که حجم هیپوکامپ و نرخ تولید نرون‌های بالغ در این مدل است، افزایش می‌دهد. ازآنجاکه تأثیر موردنظر درمان با داروی ضدافسردگی، کاهش مدت‌زمانی است که بیمار از علائم اختلال افسردگی اساسی رنج می‌برد، از زمان تقلیل علائم، به‌عنوان متغیر هدف برای درمان با داروی ضدافسردگی استفاده شد؛ بنابراین، افزایش در سطح مونوآمین‌ها، به‌صورت افزایش در متغیر b که سطح مونوآمین‌ها و سروتونین است، شبیه‌سازی شد. اگرچه درمان با داروی ضدافسردگی، متغیرهای فیزیولوژیکی را بلافاصله تغییر می‌دهد، زمان تقلیل به‌صورت فرایندی تصادفی، باقی می‌ماند که از دینامیک درونی و مدت نویز تأثیر می‌پذیرد.

نتایج مدل‌سازی نشان می‌دهد که با اعمال تغییرات مؤلفه‌های a و b، دورهٔ حدی، موقتاً متوقف می‌شود. وجود دورهٔ حدی نشان می‌دهد که بیمار دوره‌های افسردگی را به‌صورت متناوب تجربه می‌کند؛ ازاین‌رو، داروها ممکن است احتمال حالت افسردگی را به‌طور موقت کاهش دهند، اما وقتی اثر دارو در مغز از بین می‌رود، میزان حرکت به سمت حالت افسردگی، بیشتر می‌شود. این مشاهده تا حدودی دلسردکننده است؛ اینکه برخی افراد برای رهایی از دوره‌های بسیار طولانی و ظاهراً بی‌پایان، ناچار به استفادهٔ مؤثر از درمان دارویی ضدافسردگی طولانی‌مدت، برای حفظ وضعیت سلامتی خود هستند.




**شکل ۱- توزیع دورهٔ حالت‌های افسردگی**

در شکل ۱ توزیع‌ها دارای دنبالهٔ بلندی هستند که نشان می‌دهد روند بهبودی، حتی باوجودی‌که متغیرهای یکسانی دارند، در برخی بیماران به‌مراتب طولانی‌تر است.

در مدل دینامیکی، منحنی توزیع مدت‌زمان دورهٔ افسردگی، در بیماران تحت درمان دارویی، که به‌مدت ۱۴ هفته مراقبت دارویی دریافت کرده‌اند، بسیار گسترده است و یک پیک در حدود ۳ ماه و یک دنبالهٔ دراز دارد که دوره‌های طولانی‌تر از ۹ سال را در برمی‌گیرد. ویژگی‌های این توزیع، گویای دو مطلب است: اولاً، بسیاری از تحقیق‌ها، به‌دلیل محدودیت زمانی نتوانسته‌اند تأثیر درمان با داروی ضدافسردگی را درک کنند؛ ثانیاً، تأثیرات درمان با داروی ضدافسردگی به‌شدت متغیرند.

## مدل‌سازی تأثیرات درمان‌های موج سوم

در مدل دینامیکی (۲۸) مقادیر کوچک c با نگرش خوش‌بینانه و مقادیر بزرگ c با نگرش بدبینانه

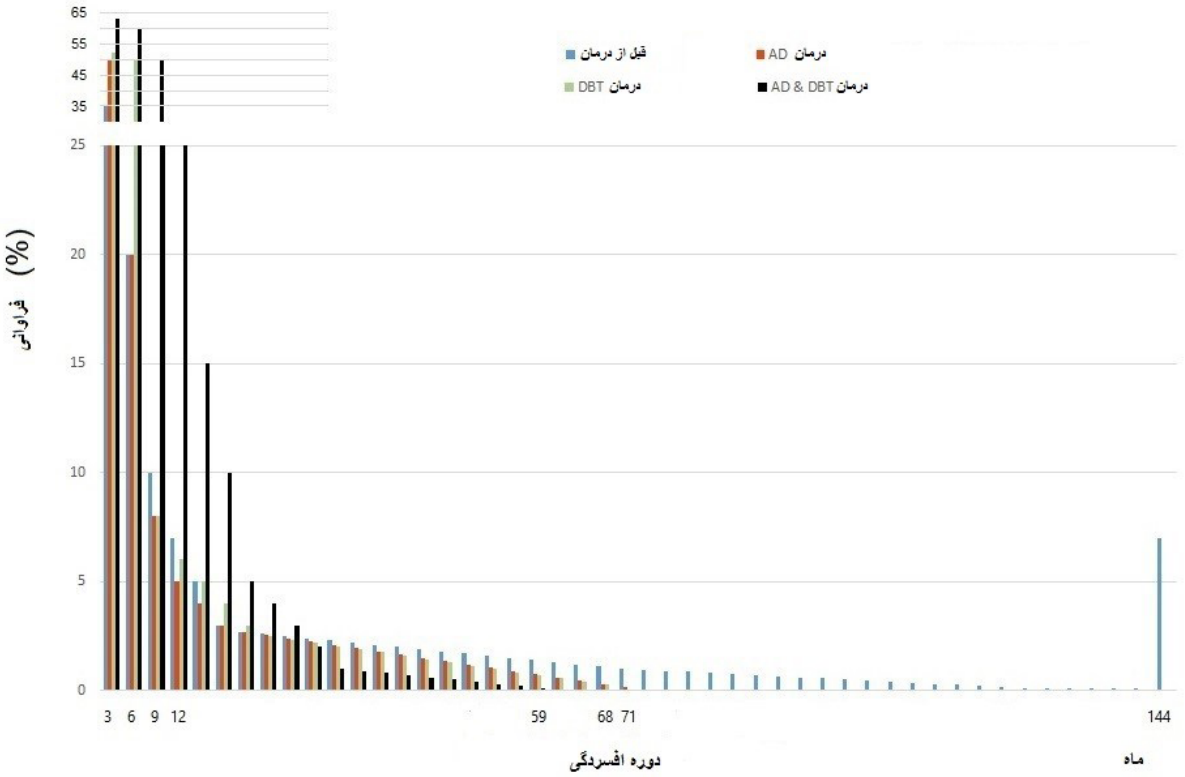


[ Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20080166.1397.12.4.1.6 ]
[ DOI: 10.52547/rph.12.4.16 ]

متناظر است. ازآنجاکه عوامل خارجی از طریق متغیر i وارد مدل می‌شود، به همین دلیل متغیر i با تأثیر محیطی همبسته است، به‌طوری‌که i بزرگ‌تر، با تأثیر محیطی مثبت و i کمتر، با تأثیر منفی متناظر است. افزایش متغیر i و کاهش متغیر c، متوسط تعداد دوره‌های افسردگی (سرعت وقوع) را کاهش می‌دهد.

## مقایسهٔ مشاهدات و نتایج مدل

براساس شبیه‌سازی داده‌ها، تفاوت فراوانی در پیشگیری از عود و بازگشت علائم بین درمان دارویی و درمان شناختی رفتاری موج سوم مشاهده نشد. نتایج مدل نشان می‌دهد که ترکیب دو مداخلهٔ درمان شناختی‌رفتاری موج سوم و درمان دارویی، نتایج بهتری در درمان افسردگی و پیشگیری از عود و بازگشت علائم خواهد داشت، که این نتایج با مطالعات بالینی (۱۱،۱۷،۲۲) مطابقت دارد (شکل ۲).




**شکل ۲- مقایسهٔ نتایج مدل برای درمان‌دارویی و درمان موج سوم و ترکیب هر دو درمان**

منحنی‌های بقا برای بیماران، برای سطوح مختلف مراقبت متفاوت است. در آن‌هایی که مراقبت حرفه‌ای نداشتند، میانگین عود دوره‌های افسردگی اساسی، ۳ ماه بود. در بیماران با مراقبت اولیهٔ دارویی، که به‌مدت ۱۴ هفته صورت گرفت، میانگین عود دوره‌های افسردگی اساسی، برابر ۴/۵ ماه بود (۱۷،۲۲). در کسانی که مراقبت درمانی موج سوم را به‌مدت ۱۴ هفته دریافت کرده‌اند، میانگین عود دوره‌های افسردگی، ۶ ماه بود (۱۱). از نظر آماری، تفاوت در زمان بهبودی در کیفیت‌های درمانی مختلف، معنی‌دار نیست. نتایج مدل با داده‌های بالینی‌ای که روی ۷۰۷۶ بیمار در مدت دو سال صورت گرفته است، هم‌خوانی دارد (۱۷). با توجه به نتایج مدل، ترکیب درمان دارویی و شناختی‌رفتاری موج سوم، مؤثرتر است؛ ولی به‌وضوح برتری را نشان نمی‌دهد (۲۲).

## بحث و نتیجه‌گیری

عود پس از بهبودی، در اختلال افسردگی اساسی، اجتناب‌ناپذیر است. جنسیت بیمار، نداشتن تجربهٔ



[ Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20080166.1397.12.4.1.6 ]
[ DOI: 10.52547/rph.12.4.16 ]

ازدواج، داشتن دوره‌های طولانی قبل از شروع درمان و داشتن تعداد دوره‌های قبلی بیشتر، ویژگی‌هایی است که ممکن است، باعث عود پس از بهبودی، در بیمار افسرده شود (۲۲،۱۷). نتایج مدل، حاکی از آن است که افراد حتی بعد از دوره‌های طولانی سلامتی، همچنان تجربهٔ عود را خواهند داشت. کمبود متغیرهای پیش‌بینی‌کننده و احتمال تداوم عود، باید پزشکان و بیماران را در مورد عود افسردگی و علائم مضر افسردگی، هوشیار سازد. مطالعات انجام‌شده نشان می‌دهد که پیگیری طولانی‌مدت، برای نشان دادن تأثیر جنسیت بر عود، ضروری است. مطالعهٔ تاریخچهٔ طبیعی دوره‌های افسردگی اساسی و عوامل مؤثر بر آن‌ها، برای درک ماهیت بیماری لازم است و باعث توسعهٔ راهبردهای درمانی مؤثرتر می‌شود.

با توجه به اینکه متغیرها در هر شبیه‌سازی یکسان هستند، تفاوت دوره‌های افسردگی، ناشی از اختلاف در متغیرها نیست. به‌علاوه، به نظر می‌رسد خطر عود علائم، در کل گروه ناهمگن بیماران مشابه است؛ چه بیمارانی که به‌تازگی به درمان دورهٔ افسردگی اساسی پاسخ داده‌اند و چه آن‌هایی که چندین ماه یا چندین سال است که با موفقیت دورهٔ درمان را پشت سر گذاشته‌اند.

نتایج مدل‌سازی نشان می‌دهد که درمان با داروی ضدافسردگی و رفتاردرمانی دیالکتیکی دورهٔ حدی را به‌طور کامل متوقف نمی‌کند و احتمال ابتلا به دورهٔ افسردگی دیگر را در آینده کاهش نمی‌دهد. با توجه به آنکه سامانه غیرخطی است، لزوماً متغیرها اثر یکسانی در مدل نخواهند داشت. یعنی تغییرات هر متغیر می‌تواند تأثیر متفاوتی در نتایج داشته باشد. براساس شبیه‌سازی داده‌ها، تفاوت فراوانی در پیشگیری از عود و بازگشت علائم، بین درمان دارویی و درمان موج سوم مشاهده نگردید. (جدول ۲)

**جدول ۲- مقایسهٔ معیارهای کمّی پیشرفت بیماری بین مدل و مشاهدات بالینی**

| متغیرها | مشاهدات | نتایج مدل |
|---|---|---|
| **مدت‌زمان افسردگی؛(TDE فراوانی)** | **(AD) و درمان دارویی (DBT) و رفتاردرمانی دیالکتیکی** | |
| **قبل از شروع درمان** | ۴۰۰۰روز (۱۷) | ۴۳۲۰روز (۱۴۴ماه) |
| **TAD به‌مدت 14 هفته** | ۲۰۰۰روز (۱۵،۱۷) | ۲۱۳۰روز (۷۱ ماه) |
| **TDBT به‌مدت ۱۴ هفته** | ۲۰۰۰روز (۱۱،۱۴) | ۲۰۴۰روز (۶۸ ماه) |
| **TAD & TDBT به‌مدت ۱۴ هفته** | ۲۰۰۰روز (۲۲) | ۱۷۷۰روز (۵۹ ماه) |

نتایج مدل نشان می‌دهد که ترکیب دو مداخلهٔ درمان موج سوم و درمان دارویی، اثر بهتری در درمان افسردگی و پیشگیری از عود و بازگشت علائم، خواهد داشت. ترکیب دارو با رفتاردرمانی شناختی، احتمال و پایداری علائم افسردگی را، به‌ویژه در اختلال افسردگی اساسی افزایش می‌دهد. تأکید بیشتر روی ذهن‌آگاهی و آموزش‌پذیری، توسط شناخت‌درمانی، مبتنی‌بر ذهن‌آگاهی است که به نظر می‌رسد به‌طور معنی‌داری عود را برای برخی از شدیدترین و سرسخت‌ترین بیماران کاهش دهد؛ یعنی بیمارانی که پیشینهٔ سه یا تعداد بیشتری از دوره‌های اختلال افسردگی اساسی را دارند. به‌علاوه، گروه‌درمانی رفتاردرمانی دیالکتیکی، شامل سنجش مهارت‌های اثربخش درون‌فردی است که به‌صورت اختصاصی، نقص در عملکرد روانی‌اجتماعی، که درمان‌های دیگر برای افسردگی، معمولاً آن را انجام نمی‌دهند، هدف می‌گیرد؛ بنابراین، گروه آموزش مهارت‌های رفتاردرمانی دیالکتیکی، ممکن است افزایشی مؤثر، برای درمان دارویی بیماران افسرده باشد. نتایج حاصل از این مدل، حاکی از آن است که تعداد دوره‌های افسردگی ممکن است، عامل پیش‌بینی مناسبی برای بررسی تأثیر اختلال افسردگی اساسی بر امید به زندگی بیماران باشد. با توجه به داده‌های موجود، مدل متناسبی بیان شده است. این پژوهش گامی مقدماتی در توسعهٔ یک چارچوب ریاضی است که درنهایت به توسعهٔ مدل‌های مفصل‌تر برای اختلال افسردگی اساسی و درک بهتر اختلال افسردگی اساسی و اثرات آن بر فرایندهای شناختی، منجر خواهد شد. در این مدل داده‌ها برای بیماران زن و مرد و ویژگی‌های آن‌ها،



[ Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20080166.1397.12.4.1.6 ]
[ DOI: 10.52547/rph.12.4.16 ]

یکسان در نظر گرفته شده است؛ درحالی‌که در مطالعات بالینی رفتار بیماران زن و مرد و سطح روابط خانوادگی آن‌ها در نتایج، تأثیرگذار است. طول دوره‌های افسردگی اساسی، در درمان‌های بالینی، دقیقاً بر طبق معیار راهنمای آماری و تشخیصی اختلال روانی ارزیابی نشده است که این موضوع، قابلیت مقایسهٔ نتایج ما با دیگر پژوهش‌ها را محدود می‌کند. دورهٔ پیگیری در مطالعات بالینی محدود است و داده‌های کمی، دربارهٔ دوره‌های بلندتر افسردگی اساسی، در جمعیت عمومی وجود دارد. قطعاً به‌دلیل کمبود داده، محدودیت‌هایی در مراتب بالاتر سامانه‌ها ایجاد خواهد شد.

[ Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20080166.1397.12.4.1.6 ]
[ DOI: 10.52547/rph.12.4.16 ]

[ Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20080166.1397.12.4.1.6 ]
[ DOI: 10.52547/rph.12.4.16 ]

**References**

**1.** American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders 5th ed. Wash D C. 2013.

**2.** Kheirbek MA, Klemenhagen KC, Sahay A, Hen R. Neurogenesis and generalization a new approach to stratify and treat anxiety disorders. Nat Neurosci. 2012, 15(12):1613–20.

**3.** Belmaker RH, Agam G. Major depressive disorder. N Engl J Med. 2008, 358: 55–68.

**4.** Lopez-Munoz F, Alamo C. The History of the Discovery of Antidepressants from 1950s: Until Today. Curr Pharm Des. 2009, 15: 1563–1586.

**5.** Santarelli L, Saxe M, Gross C, Surget A, Battaglia F, et al. Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants. Sci. 2003, 301: 805–809.

**6.** Thompson C. Onset of action of antidepressants results of different analyses. Hum Psychopharmacol. 2002, 17: 27–32.

**7.** Machado-Vieira R, Salvadore G, Luckenbaugh DA, Manji HK, Zarate CA. Rapid onset of antidepressant action a new paradigm in the research and treatment of major depressive disorder. J Clin Psychiatry. 2008, 69: 946–958.

**8.** Ruhe H, Huyser J, Swinkels J. Schene A Switching antidepressants after a first selective serotonin reuptake inhibitor in major depressive disorder a systematic review. J Clin Psychiatry. 2006, 67: 1836–1855.

**9.** Thase ME. How should efficacy be evaluated in randomized clinical trials of treatments for depression? J Clin Psychiatry. 1999, 60: 23– 31.

**10.** Nemeroff CB, Heim CM, Thase ME, Klein DN, Rush a J, et al. Differential responses to psychotherapy versus pharmacotherapy in patients with chronic forms of major depression and childhood trauma. Proc Natl Acad Sci U S A. 2003, 100: 14293– 14296.

**11.** Harley R, Sprich S, Safren S, Jacobo M, Fava M. Adaptation of Dialectical Behavior Therapy Skills Training Group for Treatment-Resistant Depression. J Nerv Ment Dis. 2008, 196: 136–143.

**12.** Moore MT, Fresco DM. Depressive realism: a meta-analytic review. Clin Psychol Rev. 2012, 32: 496–509.

**13.** Hayes AM, Yasinski C, Barnes JB, Bocking CLH. Network destabilization and transition in depression: New methods forstudying the dynamics of therapeutic change. Clin Psychol Rev. 2015, 41: 27–39.

**14.** Luty SE, Carter JD, McKenzie JM, Rae AM, Frampton CMA, et al . Randomised controlled trial of interpersonal psychotherapy and cognitivebehavioural therapy for depression. Br J Psychiatry.2007.

**15.** Timothy I, Mueller MD, Andrew C, Leon ph. Recurrence After Recovery From Major Depressive Disorder During 15 Years of Observational Follow-Up. Am J Psychiatry. 1999, 156:1000–1006.

**16.** Furukawa TA, Kitamura T, Takahashi K. Time to recovery of an inception cohort with hitherto unterated unipolar major depressive episodes. Br J Psychiatry. 2000, 177:331-335.

**17.** Spijker J, graaf R, Bijl RV, Beekman ATF, Ormel J. Duration ofmajor depressive episodes in the general population: results fromThe Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study. Br J Psychiatry. 2002, 181: 208 - 213.

**18.** Demic S, Cheng S. Modeling the Dynamics of Disease States in Depression. PLoS ONE. 2014, 9(10): e110358.

**19.** Hunot V, Moore THM, Caldwell DM, Furukawa TA, Davies P, Jones H, et al. Third wave cognitive and behavioural therapies versus other psychological therapies for depression. Cochrane Database Syst Rev. 2013.

**20.** Dunn AL, Trivedi MH, Kampert JB, Clark CG, Chambliss HO. Exercise treatment for depression: efficacy and dose response. Am J Prev. 2005, 28(1):1- 8.

**21.** Martinsen EW. Physical activity in the prevention and treatment of anxiety and depression. Nord J Psychiatry. 2008, 62 (4): 25-29.
**22.** Hollon SD, DeRubeis RJ, Evans MD. Cognitive Therapy and Pharmacotherapy for Depression Singly and in Combination. Arch Gen Psychiatry. 1992, 49:774-78.
**23.** Frank E, Kupfer DJ, Peral JM, Cornes C, Jarrett DB, Mallinger AG, et al. Three-year outcomes for maintenance therapies in recurrent depression. Arch Gen Psychiatry. 1990, 47:1093–1099
**24.** Roy-Byrne P, Post RM, Uhde TW, Porcu T, Davis D. The longitudinal course of recurrent affective illness life chart datafrom research patients at the NIMH. Acta Psychiatr Scand Suppl. 1985, 71:3–34.
**25.** Gonzales LR, Lewinsohn PM, Clarke GN. Longitudinal followup of unipolar depressives: an investigation of predictors of relapse. J Consult Clin Psychol. 1985, 53:461–469.
**26.** Maj M, Veltro F, Pirozzi R, Lobrace S, Magliano L. Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of majordepression a prospective study. Am J Psychiatry. 1992, 149:795–800.
**27.** Keller MB, Lavori PW, Lewis CE, Klerman GL. Predictors of relapse in major depressive disorder. JAMA. 1983, 250:3299–3304.
**28.** Hosseini SE, Pooyan M, valizadeh A, Moradi A. Dynamic modeling of Major depressive disorder and calculating the rate of occurrence and return periods of depression disorder. Advances in Cognitive Science. 2019, 97-29. (Forthcoming 2019).
**29.** Alavi K, Asghari Moghadam M A, Rahiminezhad A, Farahani H. The evaluation of transdiagnostic model based on Lynch's theory with regard to depression in nonclinical population. Journal of Research in Psychological Health. 2018, 12 (1):37-53. [Persian].
**30.** Gatezadeh A, borjali A, Eskandari H, farrokhi N, sohrabi F. Examining the causal model of depression based on lifestyle components and social health as mediator factor. Journal of Research in Psychological Health. 2017, 11(1):13-24. [Persian].
**31.** Tomitaka S, Furukawa TA. Mathematical model for the distribution of major depressive episode durations. BMC research notes. 2014; 7(1):636.
**32.** Bonsall MB, Geddes JR, Goodwin GM, Holmes EA. Bipolar disorder dynamics affective instabilities, relaxation oscillations and noise. J R Soc Interface. 2015.



[ Downloaded from system.khu.ac.ir on 2024-05-20 ]
[ DOR: 20.1001.1.20080166.1397.12.4.1.6 ]
[ DOI: 10.52547/rph.12.4.16 ]