

ارتباط سابقه نگهداری از حیوانات خانگی و خطر ابتلا به بیماری آسم: مطالعه مورد- شاهدی

چکیده

لاله شریفی^۱، زهرا پورپاک^{۱*}
سعید بکایی^۲، اکرم کریمی^۳
محمد فراگزلو^۴، مسعود موحدی^۴
مصطفی معین^۱

۱- مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی
۲- گروه اپیدمیولوژی، دانشکده دامپزشکی،
دانشگاه تهران
۳- درمانگاه ابن سینا، مرکز بهداشت جنوب
۴- گروه ایمونولوژی و آلرژی، بیمارستان مرکز
طبی کودکان
دانشگاه علوم پزشکی تهران

* نویسنده مسئول: خیابان دکتر قریب بیمارستان مرکز
طبی کودکان، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، آسم و آلرژی
تلفن: ۶۶۹۳۵۸۵۵
email: pourpakz@tums.ac.ir

کلمات کلیدی: آسم، آلرژن، حیوانات خانگی.

مقدمه

شیوع آسم (Asthma) طی چندین دهه گذشته چه در جوامع صنعتی و چه در جوامع در حال توسعه، افزایش داشته است.^۱ این بیماری به صورت یک مشکل عمده بهداشتی در آمده و بار مسوولیتی را بر دوش مسئولین بهداشتی کشورها قرار داده است. اصولاً آسم به دلیل قرار گرفتن افراد مستعد از نظر ژنتیکی در برابر عوامل خطر محیطی، ایجاد می گردد.^۲ سابقه نگهداری از حیوانات خانگی همواره به عنوان یکی از عوامل زمینه ساز بیماری آسم مطرح بوده است و تاکید می شده که بیماران مبتلا به آسم باید به طور جدی از تماس و نگهداری حیوانات اجتناب کنند لکن در سال های اخیر نتایج حاصل از برخی از تحقیقات بر نقش حفاظت کننده نگهداری حیوانات خانگی به خصوص در سال نخست زندگی بر بیماری آسم تاکید داشته اند.

زمینه و هدف: تعیین، جداسازی و حذف آلرژن های عامل آسم برونشیاال موثرترین روش درمانی در این زمینه محسوب می گردد. اخیراً افزایش نگهداری از حیوانات خانگی موجب گشته که افراد در معرض بسیاری آنتی ژن های ناشناخته قرار بگیرند. مطالعات در این زمینه بسیار بحث انگیز می باشد نتایج برخی از مطالعات اپیدمیولوژیک بیانگر آن است که نگهداری از حیوانات باعث کاهش ریسک ابتلا به حساسیت و آسم می گردد. هدف از این تحقیق تعیین ارتباط سابقه نگهداری از حیوانات با احتمال بروز بیماری آسم است. **روش بررسی:** یک مطالعه مورد- شاهدی بر روی ۳۰۰ کودک آسماتیک مراجعه کننده به مرکز طبی کودکان طی دو سال صورت گرفت و سولاتی چون نوع و جنس حیوان خانگی، وضعیت بلوغ حیوان، مکان نگهداری از حیوان، مدت زمان و هدف نگهداری از حیوان پرسیده شد. سولات مشابهی از ۳۰۰ فرد غیر آسمی همسن و همجنس با بیماران (گروه کنترل) پرسیده و ثبت گردید و نسبت شانس (Odds Ratio) برای ابتلا به آسم در افرادی که حیوان نگهداری می کردند محاسبه گردید. **یافته ها:** نسبت شانس (OR) ابتلا به بیماری آسم در افراد دارای سابقه نگهداری از حیوانات ۲/۵۹ می باشد CI=۱/۶۰-۴/۲۱ و $p < 0/001$. دلیل اقتصادی مهمترین هدف در نگهداری حیوانات خانگی بوده است. اکثر حیوانات بالغ بوده و در خارج از منزل نگهداری شده اند. تفاوتی بین جنس نر و ماده مشاهده نشده است. **نتیجه گیری:** نگهداری از حیوانات خانگی عامل خطر مهمی در ابتلا به آسم می باشد در نتیجه به افراد مستعد ابتلا به آسم (افراد آتوپیک) توصیه می گردد که از نگهداری حیوانات اجتناب نمایند. در هر صورت انجام مطالعات بیشتر در ایران ضروری است.

طی مطالعات مختلفی که تاکنون صورت گرفته نتایج متفاوت و حتی متضادی درباره رابطه نگهداری از حیوانات خانگی و بیماری آسم به دست آمده است. برخی مطالعات تماس با حیوانات را با ابتلا به آسم موازی دانسته اند از آن جمله یک مطالعه در هلند نشان داده است که نسبت ابتلا به آسم در افرادی که در گذشته صاحب گربه بوده اند بیشتر از سایرین است.^۳ مطالعات بعدی در هلند نشان داد که سابقه نگهداری حیوانات خانگی در گذشته باعث افزایش ریسک ابتلا به آسم می شود اما ارتباطی با نگهداری اخیر حیوانات ندارد.^۴ در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۷ در برزیل به منظور بررسی عوامل محیطی و اجتماعی بیماری آسم صورت پذیرفت بین تماس با گربه و بیماری آسم ارتباط معنی داری مشاهده گردید ولی این ارتباط در مورد تماس با سگ صادق نبود.^۵ این در حالی است که برخی محققین دریافته اند

جدول-۱: توزیع فراوانی انواع حیوانات خانگی در مبتلایان به بیماری آسم

| نوع حیوان | تعداد (%) | نوع حیوان | تعداد (%) |
|---------------|------------|-----------------|-----------|
| حیوان ندارند | ۲۰۰ (۶۶/۵) | اردک | ۳ (۰/۹) |
| گربه | ۲ (۰/۵) | گاو | ۲ (۰/۵) |
| سگ | ۲ (۰/۵) | گوسفند | ۲ (۰/۵) |
| پرندگان زینتی | ۲۲ (۷/۴) | نگهداری ۲-۴ نوع | ۳۴ (۱۱/۶) |
| کبوتر | ۴ (۱/۴) | نگهداری < ۴ نوع | ۵ (۱/۸) |
| مرغ و خروس | ۲۴ (۸/۴) | جمع | ۳۰۰ (۱۰۰) |

یافته‌ها

(۳۳/۵)٪ ۱۰۱ نفر از افراد گروه Case (بیماران آسمی) به وجود سابقه نگهداری از حیوانات اشاره کرده‌اند در حالی که (۱۶/۳)٪ ۴۹ نفر از افراد گروه کنترل سابقه نگهداری از حیوانات داشته‌اند. نسبت شانس (Odds Ratio) ابتلا به بیماری آسم در افرادی که سابقه نگهداری از حیوانات دارند نسبت به افرادی که سابقه نگهداری از حیوانات ندارند ۲/۵۹ برابر می‌باشد. $CI=1/60-4/21$ و $p<0/001$. نگهداری از ماکیان و پرندگان زینتی (۸/۴٪ و ۷/۴٪) در میان انواع حیوانات که بیماران مبتلا به آسم به نگهداری آنها اشاره کرده بودند دارای بیشترین فراوانی بوده است (جدول ۱). در میان حیواناتی که توسط بیماران نگهداری می‌شده‌اند. فراوانی جنس ماده (۴/۲)٪ ۱۲ و جنس نر (۲/۸)٪ ۸ بوده است در ۵۲/۸٪ موارد جنسیت حیوان برای صاحبان آنها قابل تشخیص نبوده و در ۴۰/۲٪ هر دو جنس با هم نگهداری می‌شده‌اند. طبق نمودار ۱ اکثر حیوانات (۸۷/۶٪) مدت زمانی کمتر از شش ماه نگهداری شده‌اند. همبازی بودن و سود اقتصادی بیشترین دلیل نگهداری از حیوانات در میان بیماران آسماتیک بوده است (نمودار ۲)، (۱۸/۱)٪ ۵۴ مورد از حیوانات بالغ و (۱۱/۱)٪ ۳۳ مورد نابالغ بوده‌اند، در ۴۱/۷٪ موارد افراد قادر به تشخیص رده سنی حیوان خود نبودند و در ۲۹/۲٪ موارد هر دو رده سنی بالغ و نابالغ همزمان نگهداری شده‌اند. (۴۱/۷)٪ ۱۲۵ مورد از حیوانات نگهداری شده توسط بیماران در محیط خارج از منزل نگهداری می‌شده‌اند.

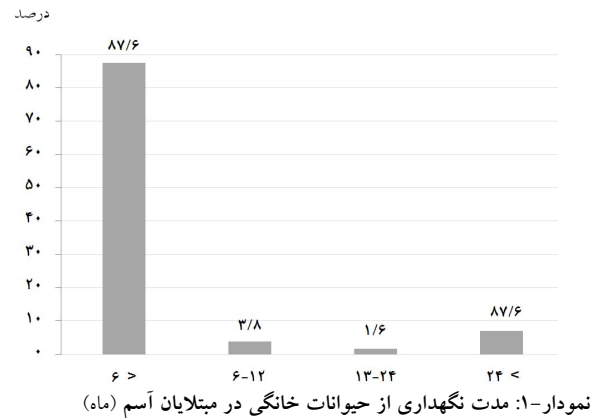
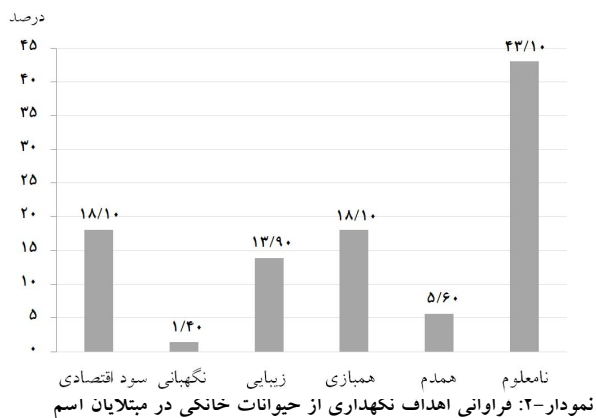
بحث

در شرایطی که نتایج متفاوت و حتی متضادی درباره رابطه نگهداری از حیوانات خانگی و بیماری آسم به دست آمده است با توجه به نتایج حاصل از این مطالعه می‌توان این‌طور نتیجه گرفت که نگهداری از حیوانات دست‌آموز در شرایط کشور ما یک عامل خطر برای بیماری

که تماس با مقادیر بالای آلرژن گربه، میزان آسم و آلرژی نسبت به گربه را کاهش می‌دهد.^{۶-۹} تاکنون مطالعه‌های جامعی در این زمینه در ایران صورت نگرفته و اطلاعات ما در این زمینه محدود به نتایج مطالعات در سایر کشورها است. مسلماً نتایج مطالعات خارجی قابل انطباق با شرایط کشور ما نیست، چرا که تماس ایرانیان با حیوانات به دلایل فرهنگی و دستورات دین مقدس اسلام الگوی متفاوتی از کشورهای غربی دارد و ما می‌بایست ارتباط آسم و نگهداری حیوانات را در این شرایط مورد بررسی قرار دهیم.

روش بررسی

۳۰۰ بیمار مبتلا به آسم و ۳۰۰ بیمار غیر آسمی به عنوان گروه کنترل از اول تیرماه سال ۱۳۸۴ لغایت اول دی‌ماه ۱۳۸۵ وارد این مطالعه مورد-شاهدی (Case-Control) گردیدند. شاخص‌های ورود به مطالعه برای افراد گروه مورد عبارت است از داشتن سن ۱۳ و زیر ۱۳ سال، تشخیص بیماری آسم توسط پزشک فوق تخصص ایمونولوژی و آلرژی، رضایت والدین برای ورود به مطالعه و معیارهای خروج از مطالعه عبارت است از دارا بودن هر گونه بیماری مزمن ریوی غیر از آسم، عدم رضایت والدین بیمار برای ورود به مطالعه. گروه کنترل این مطالعه از میان افراد سالم مراجعه‌کننده به مرکز بهداشت جنوب دانشگاه تهران انتخاب شدند هر یک از افراد گروه کنترل با هر یک از افراد گروه مورد از نظر فاکتورهای زمینه‌ای سن و جنس همگن گردیدند. این کودکان برای انجام واکسیناسیون و مراقبت‌های بهداشتی به این مرکز ارجاع می‌شدند که پس از کسب رضایت والدین آنها، وارد مطالعه گردیدند. از افراد گروه مورد که واجد شرایط ذکر شده بودند نسبت به تکمیل پرسشنامه دموگرافیک اقدام گردید. سپس اگر پاسخ فرد نسبت به نگهداری حیوانات خانگی مثبت بود سوالاتی از قبیل نوع حیوان، سن و جنس حیوان، مدت نگهداری و هدف نگهداری از حیوان پرسیده می‌شد و در فرم پرسشنامه ثبت می‌گردید. در مرحله بعد پس از یافتن افراد گروه کنترل واجد شرایط ورود به مطالعه سوالاتی مشابه در مورد نگهداری حیوانات پرسیده می‌شد در پایان اطلاعات ثبت شده در پرسشنامه‌ها وارد یک بانک اطلاعاتی SPSS ویراست ۱۴ در کامپیوتر گردیده و نسبت به تجزیه و تحلیل و محاسبه odds ratio و مقایسه دو گروه بیمار و شاهد اقدام گردید. مقادیر $p<0/05$ به عنوان سطح معنی‌داری منظور گردیده است.



علائم بیماران مشاهده نمی‌شود، بنابراین مجدداً بر نگهداری حیوانات اصرار می‌ورزند. آسم بیمارانی که به حیوانات خانگی حساس هستند و حاضر به رها کردن حیوانات نیستند اغلب شدید است و کنترل سختی دارد. در این حالت باید سعی کرد علی‌رغم حضور حیوان میزان آلرژن‌ها را کاهش داد.^{۱۲} نگهداری از حیوانات در بیماران آسمی مراجعه‌کننده به مرکز طب کودکان شیوع کمی دارد بر اساس جدول ۱، ۶۶/۵٪ از مراجعان هرگز در محیط زندگی خود هیچ حیوانی را نگهداری نکرده‌اند. از بین حیوانات نگهداری شده مشاهده می‌شود که ماکیان در درجه اول و پرندگان زینتی در درجه دوم قرار دارند یعنی علی‌رغم آنکه در بسیاری از کشورها نگهداری از سگ و گربه به‌عنوان حیوان خانگی (Pet) معمول است اما در ایران نگهداری از پرندگان (ماکیان و پرندگان زینتی) به‌عنوان حیوان دست‌آموز و خانگی مطرح است. آلرژن اصلی گربه به‌نام Fel d 1 از غدد سباسه و سلول‌های سنگفرشی اپیتلیال پوست ترشح می‌گردد^{۱۶،۱۷} که به‌میزان فراوانی در ترشحات آنال گربه فراوان است.^{۱۸} ترشح Fel d 1 تحت کنترل هورمونی است،^{۱۹} تولید Fel d 1 در گربه‌های نر بیشتر از گربه‌های ماده می‌باشد^{۲۰} و عقیم‌سازی گربه‌های نر منجر به کاهش ۳-۵ برابری Fel d 1 نسبت به قبل از عقیم‌سازی می‌گردد،^{۲۱} این اطلاعات ما را بر آن داشت تا به بررسی جنسیت و بلوغ حیوانات بپردازیم لیکن نتایج، تفاوت قابل ملاحظه‌ای را در مورد جنسیت و بلوغ حیوانات نشان نمی‌دهد. نتایج یک مطالعه نشان داد علی‌رغم تولید آلرژن بیشتر در حیوانات نر در بیماران حساس به گربه تفاوت بسیار کمی از نظر نگهداری گربه‌های نر با ماده دیده می‌شود که آنقدر کم است که نمی‌توان به بیماران پیشنهاد کرد به‌جای گربه نر گربه ماده نگهداری کنند و یا گربه نرشان را عقیم کنند.^{۱۱} ۸۷/۶٪ از حیوانات

آسم محسوب می‌گردد. نتیجه به‌دست آمده در جهت تأیید مطالعات در مناطقی است که همچون کشور ما نگهداری از حیواناتی چون سگ و گربه به‌عنوان حیوانات خانگی شیوع کمتری دارد. در بررسی شرایط مشابه ایران می‌توان به مقاله Al-Mousawi اشاره کرد که به بررسی آسم و حساسیت در کشور کویت پرداخته شده است که مانند ایران نگهداری از حیوانات شیوع کمی دارد (سگ ۴/۱٪ و گربه ۱/۵٪) این محقق نشان داد که نگهداری از حیوانات خانگی به‌طور آشکاری باعث افزایش خطر بروز آسم گردیده است. در آن مطالعه ریسک نگهداری از گربه $OR=۳/۳۲$ ، $۹۵\%CI=۱/۱۹-۹/۲۵$ ، $p=۰/۰۲$ و ریسک نگهداری از سگ $OR=۶/۰۲$ ، $۹۵\%CI=۱/۳۰-۲۷/۹۶$ ، $p=۰/۰۲$ محاسبه گردیده است.^{۱۰} در مطالعه مشابه دیگر در کشور ترکیه شیوع حساسیت به حیوانات خانگی در کسانی که حیوان نگهداری می‌کردند (۴۲/۸٪) نسبت به کسانی که هیچگاه حیوان نداشته‌اند بیشتر بود (۲۲/۶٪) $OR=۲/۶۷$ ، $p=۰/۰۰۲$ و نهایتاً نتیجه گرفته‌اند آلرژن‌های حیوانی در کشور ترکیه پتانسیل تبدیل شدن به یکی از مهمترین آلرژن‌های درون خانه (Indoor) را دارد.^{۱۱} بیش از ۶۰٪ از بیماران آسماتیک افزایش حساسیت با واسطه IgE نسبت به آلرژن‌های سگ و گربه دارند^{۱۲} در جوامع غربی یک سوم از این افراد حساس در منزلشان حداقل یک حیوان خانگی دارند.^{۱۲} در برخی مناطق جهان اجتناب کامل از آلرژن‌های حیوانات خانگی برای بیماران بسیار مشکل است چرا که افراد در ساختمان‌ها و معابر عمومی نیز در معرض این آلرژن‌ها قرار می‌گیرند.^{۱۳-۱۵} بهترین روش کاهش تماس با آلرژن‌های حیوانات حذف حیوانات از محیط منزل است ولی از آنجایی که چندین ماه طول می‌کشد تا سطح آلرژن‌ها کاهش پیدا کند،^{۱۶} متأسفانه بلافاصله پس از خارج کردن حیوان از خانه تفاوتی در

قطعا در مقایسه با موارد نگهداری حیوان در داخل منزل باعث کاهش آئروآلرژن‌های Indoor می‌گردد. علی‌رغم مطالعات فراوان بر تاثیر نگهداری حیوانات خانگی و بیماری آسم در سایر کشورها و پرداختن به جنبه‌های مختلف آن، این مطالعه برای نخستین بار در ایران با هدف بررسی تاثیر نگهداری حیوانات بر ایجاد بیماری آسم صورت گرفته است و نتایج حاصله می‌تواند مبنای مطالعات بعدی در این زمینه باشد. موارد ذیل برای مطالعات آتی توصیه شده که به دلیل کمبود امکانات و زمان در مطالعه حاضر صورت نگرفت: ۱- بررسی مقادیر IgE و IgG نسبت به آلرژن‌های حیوانات در سرم بیماران و انجام تست پوستی (prick) برای آلرژن‌های حیوانی، ۲- مطالعه تاثیر نگهداری از حیوانات در سنین مختلف بر روی ایجاد بیماری آسم، ۳- بررسی غلظت آلرژن‌های حیوانات در محیط‌های زندگی بیماران آسمی، ۴- تدوین برنامه‌های آموزشی در این زمینه و قرار دادن آنها در اختیار بیماران و افرادی که مایل به نگهداری حیوانات هستند.

References

- Woolcock AJ, Peat JK. Evidence for the increase in asthma worldwide. *Ciba Found Symp* 1997; 206: 122-34.
- Chan-Yeung M, Becker A. Primary prevention of childhood asthma and allergic disorders. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2006; 6: 146-51.
- Brunekreef B, Groot B, Hoek G. Pets, allergy and respiratory symptoms in children. *Int J Epidemiol* 1992; 21: 338-42.
- Anyo G, Brunekreef B, de Meer G, Aarts F, Janssen NA, van Vliet P. Early, current and past pet ownership: associations with sensitization, bronchial responsiveness and allergic symptoms in school children. *Clin Exp Allergy* 2002; 32: 361-6.
- Kuschnir FC, Alves da Cunha AJ. Environmental and socio-demographic factors associated to asthma in adolescents in Rio de Janeiro, Brazil. *Pediatr Allergy Immunol* 2007; 18: 142-8.
- Perzanowski MS, Rönmark E, Platts-Mills TA, Lundbäck B. Effect of cat and dog ownership on sensitization and development of asthma among preteenage children. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 696-702.
- Hesselmar B, Aberg N, Aberg B, Eriksson B, Björkstén B. Does early exposure to cat or dog protect against later allergy development? *Clin Exp Allergy* 1999; 29: 611-7.
- Henrik AH, Holmen TL, Bjermer L. Sensitization and exposure to pet allergens in asthmatics versus non-asthmatics with allergic rhinitis. *Respir Med* 2001; 95: 122-9.
- Platts-Mills T, Vaughan J, Squillace S, Woodfolk J, Sporik R. Sensitisation, asthma, and a modified Th2 response in children exposed to cat allergen: a population-based cross-sectional study. *Lancet* 2001; 357: 752-6.
- Al-Mousawi MS, Lovel H, Behbehani N, Arifhodzic N, Woodcock A, Custovic A. Asthma and sensitization in a community with low indoor allergen levels and low pet-keeping frequency. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 114: 1389-94.
- Mungan D, Celik G, Bavbek S, Misirligil Z. Pet allergy: how important for Turkey where there is a low pet ownership rate. *Allergy Asthma Proc* 2003; 24: 137-42.
- Custovic A, Simpson A, Chapman MD, Woodcock A. Allergen avoidance in the treatment of asthma and atopic disorders. *Thorax* 1998; 53: 63-72.
- Custovic A, Green R, Fletcher A. Aerodynamic properties of the major dog allergen, Can f 1: distribution in homes, concentration and particle size of allergen in the air. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 94-8.
- Egmar L, Emenius G, Axelsson G, Pershagen G, Wickman G. Direct and indirect exposure to cat (Fel d 1) and dog (Can f 1) allergens in homes. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 324.
- Munir AK, Einarsson R, Dreborg SK. Mite (Der p 1, Der f 1), cat (Fel d 1) and dog (Can f 1) allergens in dust from Swedish day-care centres. *Clin Exp Allergy* 1995; 25: 119-26.
- Wood RA, Chapman MD, Adkinson NF Jr, Eggleston PA. The effect of cat removal on allergen content in household-dust samples. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 730-4.
- Charpin C, Mata P, Charpin D, Lavaut MN, Allasia C, Vervloet D. Fel d 1 allergen distribution in cat fur and skin. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 77-82.
- De Andrade AD, Birnbaum J, Magalon C, Magnol JP, Lanteaume A, Charpin D, et al. Fel d 1 levels in cat anal glands. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 178-80.
- Zielonka TM, Charpin D, Berbis P, Lucciani P, Casanova D, Vervloet D. Hormonal control of cat allergen (Fel d 1) production by sebaceous glands. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 91: 327.
- Jalil-Colome J, de Andrade AD, Birnbaum J, Casanova D, Mège JL, Lanteaume A, et al. Sex difference in Fel d 1 allergen production. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 165-8.
- Zielonka TM, Charpin D, Berbis P, Luciani P, Casanova D, Vervloet D. Effect of castration and testosterone on Fel d 1 production by sebaceous glands of male cats: I. Immunological assessment. *Clin Exp Allergy* 1994; 24: 1169-73.

Pet ownership and risk of asthma: a case-controlled study

Abstract

Sharifi L.¹
Pourpak Z.^{1,4*}
Bokaie S.²
Karimi A.³
Gharegozloo M.⁴
Movahhedi M.⁴
Moin M.^{1,4}

1- Immunology, Asthma and Allergy Research Institute
2- Department of Epidemiology, Faculty of Veterinary Medicine, Tehran University
3- Avicenna Clinic, Sought Hygiene Center
4- Department of Immunology and Allergy, Children Medical Center Hospital

Tehran University of Medical Sciences

Background: In the treatment of bronchial asthma, the identification, isolation, and elimination of causative allergens is the most effective part of treatment. With the recent diversification within the pet industry, pet owner exposure to many unknown antigens is on the rise. The results of population studies have been contradictory and some epidemiological studies have failed to confirm this, some indicating that keeping pets might actually reduce the risk of sensitization and asthma. The purpose of this study was to determine the association between pet ownership and asthma.

Methods: This case-control study included 300 asthmatic participants referred to the Children's Medical Center over a two-year period. Participants were asked to fill out a questionnaire regarding pet ownership, pet gender and puberty, the place it was kept, how long the pet was kept and the reason for keeping the pet. The same questions were asked from 300 age- and gender-matched nonasthmatic individuals as the control group. Statistical analysis was performed to calculate odds ratios (OR) of asthma morbidity in individuals who kept pets.

Results: The OR for asthma morbidity in patients who kept pets was 2.59 (CI=1.60-4.21 and $p<0.001$). Financial aim was the most common reason for keeping a pet and most pets were mature and kept outdoors. No significant correlations for pet genders were observed.

Conclusion: This survey provides evidence that pet ownership is an important risk factor for asthma, therefore we suggest that individuals at risk for asthma (atopic individuals) must avoid contact with pets. However, more research in this field in Iran is necessary.

Keywords: Asthma, allergen, pet.

* Corresponding author: Immunology, Asthma and Allergy Research Institute, Children Medical Center, Dr. Gharib St., Tehran, IRAN
Tel: +98-21-66935855
email: pourpakz@tums.ac.ir