

شکاف لب و کام و ارتباط آن با ازدواج فامیلی: بررسی ۱۳۶ بیمار

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۸/۰۴/۱۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۰۸/۲۰

چکیده

سیروس عظیمی^{۱*}
هاجر کریمیان^۲

۱- بخش ژنتیک، انستیتو کانسر، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) و گروه ژنتیک پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران
۲- پزشک عمومی

زمینه و هدف: شکاف‌های لب و کام از شایع‌ترین ناهنجاری‌های مادرزادی سر و گردن به‌شمار می‌روند. این بیماری‌ها نه تنها باعث تغییر در شکل ظاهری صورت شده و مشکل زیبایی شدیدی برای نوزاد ایجاد می‌کنند، بلکه باعث ایجاد بار روانی و اقتصادی زیادی نیز در خانواده می‌شوند. لذا به‌نظر می‌رسد بررسی شیوع شکاف‌های لب و کام در جامعه و بررسی عواملی چند در ایجاد این بیماری شاید بتواند گامی در جهت کاهش شیوع و سالم‌سازی نسل‌های آینده باشد. **روش بررسی:** در این مطالعه از بین ۷۳۷۴ شجره‌نامه بیماران مراجعه‌کننده به درمانگاه ژنتیک انستیتو کانسر، مجتمع بیمارستانی امام‌خمينی طی سال‌های ۸۴-۱۳۸۱، تعداد ۹۹ شجره‌نامه که مربوط به بیماران با شکاف‌های لب یا کام بودند مجزا گردید. سپس ۱۳۶ بیمار موجود در بین شجره‌نامه‌ها، بر اساس نوع بیماری (شکاف لب با یا بدون شکاف کام، شکاف کام به‌تنهایی و نوع سندرمیک بیماری)، نسبت فامیلی والدین، جنسیت و سابقه خانوادگی مثبت برای بیماری‌های فوق مجزا گردیدند. **یافته‌ها:** در این مطالعه شیوع $CL \pm P$ غیر سندرمیک هفت در ۱۰۰۰ و شیوع CP ایزوله غیر سندرمیک ۳/۱ در ۱۰۰۰ نفر از مراجعه‌کنندگان تخمین زده شد. در ۵۸/۱٪ از کل بیماران، ازدواج والدین از نوع فامیلی بوده و در ۴۳/۴٪ نیز سابقه خانوادگی مثبت وجود داشت. **نتیجه‌گیری:** شیوع ازدواج‌های فامیلی در بین والدین بیماران دارای شکاف لب یا کام سندرمیک به‌طور معنی‌داری ($p=0/02$) بیشتر از شیوع آن در بین والدین بیماران غیر سندرمیک بوده و در بین بیماران غیر سندرمیک نیز شیوع ازدواج‌های فامیلی در بین والدین بیماران $CL \pm P$ به‌طور معنی‌داری ($p=0/02$) بیشتر از شیوع آن در بیماران CP تنها می‌باشد.

کلمات کلیدی: شکاف لب، شکاف کام، ازدواج، ژنتیک.

* نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، انستیتو کانسر، بخش ژنتیک
تلفن: ۶۶۹۴۵۱۲۰
email: azimicyrus@tums.ac.ir

مقدمه

شیوع در بین بومیان آمریکایی (۳/۷) در هر هزار متولدین زنده) و کمترین شیوع در سیاهپوستان (۰/۳) در هر هزار متولدین زنده) می‌باشد.^۴ در حالی‌که شیوع شکاف کام به‌تنهایی در بین نژادهای مختلف تقریباً یکسان (حدود ۰/۴) در هر هزار متولدین زنده) است.^۶ با توجه به تظاهرات مختلف این بیماری به‌نظر می‌رسد که اتیولوژی آن ترکیبی از عوامل ژنتیکی و محیطی باشد.^۷ تاکنون لکوس‌های مختلفی روی کروموزوم‌های مختلف شناخته شده‌اند که در ایجاد شکاف‌های لب یا کام دخیل هستند.^۸ از جمله فاکتورهای محیطی که می‌توانند باعث ایجاد شکاف لب یا کام شوند می‌توان به سیگار کشیدن،^۹ مصرف الکل،^{۱۰} استفاده از کورتیکواستروئیدها،^{۱۱} داروهای ضد صرع،^{۱۲} کمبود مصرف اسیدفولیک^{۱۳} و دیابت مادر در دوران حاملگی^{۱۴} اشاره کرد. به‌علاوه تاکنون بیش از ۴۰۰ سندرم به‌همراه

شکاف‌های لب و کام (Cleft lip & cleft palate) ازجمله شایع‌ترین ناهنجاری‌های مادرزادی هستند که معمولاً به‌صورت ایزوله وجود دارند ولی گاهی نیز همراه با نقایص مادرزادی دیگر به‌صورت سندرمیک دیده می‌شوند. شکاف‌های ایزوله یا غیر سندرمیک با توجه به منشا جنین‌شناسی و مطالعات ژنتیکی به دو دسته جدا تقسیم‌بندی می‌شوند: دسته اول که کام اولیه را در دوران جنینی درگیر می‌کنند و باعث ایجاد شکاف لب با یا بدون شکاف کام $Cleft\ lip \pm cleft\ palate$ ($CL \pm P$) می‌شوند و دسته دوم که کام ثانویه را در دوران جنینی درگیر می‌کنند و باعث ایجاد شکاف کام به‌تنهایی (CP) می‌شوند.^۱ شیوع $CL \pm P$ به عوامل مختلفی از جمله قوم و نژاد،^۲ منطقه جغرافیایی^۳ و سطح اقتصادی^۵ بستگی دارد. به‌عنوان مثال $CL \pm P$ دارای بیشترین

سندرمیک یا غیر سندرمیک در اقوام نزدیک یا دور بیمار می‌باشد.

یافته‌ها

با توجه به اینکه شکاف لب یا بدون شکاف کام، از نظر جنین‌شناسی و مطالعات ژنتیکی با شکاف کام به‌تنهایی تفاوت دارد، بنابراین طبق نظر محققین، در این پژوهش بیماران به دو دسته شکاف لب یا بدون شکاف کام (CL±P) و شکاف کام به‌تنهایی (CP) تقسیم‌بندی شدند و نشان داده شد که از بین ۷۳۷۴ پرونده، ۶۳ پرونده (شامل ۹۲ بیمار) مربوط به بیماران CL±P و نیز ۳۶ پرونده (شامل ۴۴ بیمار) مربوط به بیماران CP بود (جدول ۱). از بین ۹۲ بیمار دارای CL±P ۲۹ نفر (۳۱/۵٪) دارای بیماری سندرمیک و ۶۳ نفر (۶۸/۵٪) دارای بیماری غیر سندرمیک بودند و از بین ۴۴ بیمار مبتلا به CP ۱۹ نفر (۴۳/۲٪) دارای بیماری سندرمیک و ۲۵ نفر (۵۶/۸٪) دارای بیماری غیر سندرمیک بودند (جدول ۲). بنابراین از بین ۷۳۷۴ پرونده، ۵۲ پرونده (شامل ۶۳ بیمار) با شیوع ۷ در ۱۰۰۰ مربوط به بیماران CL±P غیر سندرمیک و ۲۳ پرونده (شامل ۲۵ بیمار) با شیوع

جدول-۱: فراوانی انواع شکاف‌های لب و کام در کل بیماران

مجموع بیماران	فراوانی مطلق و (نسبی)
شکاف لب با یا بدون شکاف کام غیر سندرمیک	۶۳ (۴۶/۳٪)
شکاف کام غیر سندرمیک	۲۵ (۱۸/۴٪)
شکاف لب با یا بدون شکاف کام سندرمیک	۲۹ (۲۱/۳٪)
شکاف کام سندرمیک	۱۹ (۱۴٪)
مجموع	۱۳۶ (۱۰۰٪)

جدول-۲: فراوانی انواع شکاف لب و کام

آنومالی	سندرمیک (تعداد (درصد))	غیر سندرمیک (تعداد (درصد))	مجموع (تعداد (درصد))
شکاف لب با یا بدون شکاف کام	۲۹ (۳۱/۵٪)	۶۳ (۶۸/۵٪)	۹۲ (۱۰۰٪)
شکاف کام به‌تنهایی	۱۹ (۴۳/۲٪)	۲۵ (۵۶/۸٪)	۴۴ (۱۰۰٪)

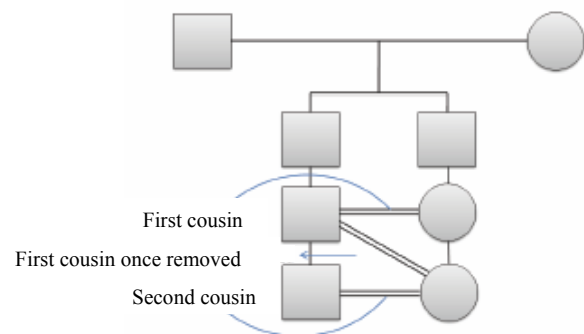
جدول-۳: فراوانی جنسیت در کل بیماران

جنسیت	فراوانی (درصد)
پسر	۸۲ (۶۰/۳٪)
دختر	۴۹ (۳۶٪)
ابهام جنسی	۵ (۳/۷٪)
مجموع	۱۳۶ (۱۰۰٪)

شکاف‌های لب و کام دیده شده است که الگوی توارثی آنها با یکدیگر تفاوت دارد.^{۱۵} ناهنجاری‌های سندرمیک بیشتر به‌همراه CP وجود دارند. پس از آن به‌همراه CL±P دیده می‌شوند و با کمترین میزان شیوع به‌همراه شکاف لب به‌تنهایی دیده می‌شوند.^{۱۶} ناهنجاری‌های اندام فوقانی یا تحتانی و ناهنجاری‌های ستون فقرات حدود ۳۳٪ و آنومالی‌های قلبی عروقی نیز در ۲۴٪ موارد به‌همراه شکاف‌های لب یا کام دیده می‌شوند.^{۱۷} آنچه که در این بین مهم است احتمال پیشگیری کردن از آنهاست که با مشاوره ژنتیک و محاسبه میزان احتمال خطر آنها و نیز با آگاهی دادن به مشاوره شوندگان از علل محیطی ایجاد کننده آنها شاید بتوان تا حدودی از رویداد آنها پیشگیری نمود.

روش بررسی

در این مطالعه گذشته‌نگر، ابتدا کل ۷۳۷۴ پرونده افرادی که در طی چهار سال ۸۴-۱۳۸۱ به درمانگاه مشاوره ژنتیک انستیتو کانسر، مجتمع بیمارستانی امام خمینی (ره) مراجعه کرده بودند مطالعه شد و از بین آنها ۹۹ پرونده که شامل ۱۳۶ بیمار مبتلا به شکاف لب یا کام بود استخراج گردید. سپس بیماران بر اساس نوع بیماری (شکاف لب با یا بدون شکاف کام، شکاف کام به‌تنهایی و نوع سندرمیک بیماری)، وجود نسبت فامیلی بین والدین، جنسیت و سابقه خانوادگی مثبت برای بیماری فوق مجزا گردیدند. سپس تمام اطلاعات فوق با استفاده از نرم‌افزار SPSS ویراست پانزدهم، مورد بررسی آماری قرار گرفتند. انواع ازدواج‌های فامیلی به‌صورت شماتیک در شکل ۱ نشان داده شده است، که در این مطالعه همه آنها در یک گروه تحت عنوان ازدواج فامیلی والدین قرار گرفته‌اند. در این مطالعه، منظور از سابقه خانوادگی مثبت، وجود هرگونه شکاف لب یا کام به صورت



شکل-۱: انواع ازدواج‌های فامیلی

جدول ۴: مشخصات بیماران با انواع شکاف‌های لب و کام

آنومالی	پسر تعداد (درصد)	دختر تعداد (درصد)	تعداد ازدواج‌های فامیلی تعداد (درصد)	وجود سابقه بیماری در خانواده تعداد (درصد)
شکاف لب با یا بدون شکاف کام و شکاف کام سندرمیک	۲۶ (۵۴/۲)	۱۷ (۳۵/۴)	۳۴ (۷۰/۸)	۲۶ (۵۴/۲)
شکاف لب با یا بدون شکاف کام غیرسندرمیک	۳۹ (۶۲)	۲۴ (۳۸)	۳۷ (۵۸/۷)	۲۸ (۴۴/۴)
شکاف کام غیرسندرمیک	۱۷ (۶۸)	۸ (۳۲)	۸ (۳۲)	۵ (۲۰)

جدول ۵: فراوانی سندرم‌ها در مراجعین (و بستگان) درمانگاه ژنتیک بیمارستان امام

سندرم	فراوانی (درصد)
سندرم Velo-Cardio-Facial	۸ (۱۶/۶)
سندرم Goldenhar	۷ (۱۴/۶)
سندرم Stickler	۶ (۱۲/۵)
سندرم Oral-Facial-Digital	۶ (۱۲/۵)
هیدروسفالی + شکاف لب و کام	۶ (۱۲/۵)
عقب‌ماندگی ذهنی + شکاف کام	۵ (۱۰/۴)
ابهام جنسی + شکاف لب و کام	۳ (۶/۲)
سندرم Treacher Collins	۲ (۴/۲)
تریزومی ۱۳	۱ (۲/۱)
سندرم Genito-Palato-Cardiac	۱ (۲/۱)
ابهام جنسی + هیپوپلازی یک چشم و یک گوش + مقعد بسته + شکاف لب و کام	۱ (۲/۱)
هموگلوبین داسی شکل + شکاف لب	۱ (۲/۱)
بیماری پوستی + شکاف لب	۱ (۲/۱)
مجموع	۴۸ (۱۰۰)

تعداد پسران مبتلا ۱۷، تعداد دختران هشت و تعداد ازدواج‌های فامیلی هشت مورد بوده و سابقه خانوادگی مثبت در پنج مورد از آنان مشاهده شد (جدول ۴). در جدول ۵ فراوانی سندرم‌های مشاهده شده در بین بیماران نشان داده شده است. سندرم Velo-Cardio-Facial با ۱۶/۶٪ و سندرم Goldenhar با ۱۴/۶٪ شایع‌ترین سندرم در بین بیماران و بستگان آنها بوده است.

بحث

از مهمترین ناهنجاری‌های فک و صورت شکاف‌های لب و کام می‌باشد که بیش از ده میلیون نفر در جهان به آن مبتلا هستند.^{۱۸} این ناهنجاری‌ها می‌توانند تنها لب، لب و کام و یا کام به‌تنهایی را درگیر نمایند، و معمولاً از الگوی وراثتی چند عاملی Multifactorial پیروی می‌نمایند، و همچنین گاهی به‌صورت سندرمیک بوده و با ناهنجاری‌های اعضای دیگر بدن همراه می‌باشند.^{۱۹} از آنجا که ازدواج والدین در ۵۸/۱٪ از کل بیماران، از نوع فامیلی بوده و در ۴۳/۴٪ نیز سابقه خانوادگی مثبت وجود داشته است، می‌توان به این نتیجه رسید که در تایید سایر پژوهشگران فاکتورهای ژنتیکی نقش مهمی در ایجاد این بیماری دارند.^{۲۰} از کل ۱۳۶ بیمار، تعداد ۸۸ نفر (۶۴/۷٪) در گروه غیرسندرمیک قرار داشتند، که نشان می‌دهد در راستای تحقیقات گذشته، بیشتر شکاف‌های صورت در دسته غیرسندرمیک قرار گرفته‌اند.^{۲۱} در این مطالعه نشان داده شد که ۳۱/۵٪ از CL±P ها و ۴۳/۲٪ از CP تنها از نوع سندرمیک (همراه با سایر ناهنجاری‌ها) هستند که با سایر مطالعات انجام شده در این زمینه که به‌ترتیب ۳۰٪ و ۵۰٪ می‌باشند، مطابقت دارد.^{۲۲} از آنجا که شیوع شکاف‌های سندرمیک با شیوع شکاف‌های غیر سندرمیک تفاوت دارد^{۲۳} در این مطالعه نیز شیوع آن‌ها به‌طور مجزا بررسی گردیده است و شیوع CL±P غیر سندرمیک هفت در ۱۰۰۰ مراجعه‌کننده (با فاصله اطمینان ۹۵٪ بین ۵-۹) و شیوع CP تنها ۳/۱ در ۱۰۰۰ مراجعه‌کننده (با فاصله

۳/۱ در ۱۰۰۰ مربوط به بیماران CP غیر سندرمیک بود. فراوانی جنسیت در کل بیماران در جدول ۳ نشان داده شده است. مطابق شکل ۱ نوع ازدواج والدین بیماران بررسی گردید و نتایج ما نشان داد که ۵۸/۱٪ از والدین بیماران ازدواج فامیلی داشته‌اند، و در بین ازدواج‌های فامیلی نیز بالاترین فراوانی مربوط به ازدواج‌های First cousins با ۸۳/۵٪ بود. ضمناً وجود سابقه شکاف‌های لب و کام نیز در بیماران بررسی گردید و طبق نتایج ما ۴۳/۴٪ از کل بیماران سابقه خانوادگی مثبت داشتند. در بین ۴۸ بیمار سندرمیک، تعداد پسران مبتلا ۲۶، تعداد دختران ۱۷ و پنج نفر نیز (۱۰/۴٪) دچار ابهام جنسی بودند. تعداد ازدواج‌های فامیلی ۳۴ مورد و نیز سابقه خانوادگی مثبت در ۲۶ مورد از آنان مشاهده شد. در ۶۳ نفر از مبتلایان به CL±P غیر سندرمیک، تعداد پسران مبتلا ۳۹، تعداد دختران ۲۴ و تعداد ازدواج‌های فامیلی ۳۷ مورد بوده و سابقه خانوادگی مثبت در ۲۸ مورد از آنان نیز مشاهده گردید. در مبتلایان به CP غیر سندرمیک،

به‌طور معنی‌داری ($p=0/02$) بیشتر از شیوع آن در بین والدین بیماران غیرسندرمیک است. همچنین شیوع ازدواج‌های فامیلی در بین والدین بیماران CL±P غیرسندرمیک به‌طور معنی‌داری ($p=0/02$) بیشتر از شیوع آن در بیماران CP تنها می‌باشد. در بین بیماران غیرسندرمیک نیز، وجود سابقه خانوادگی مثبت در بیماران CL±P به‌طور معنی‌داری ($p=0/03$) بیشتر از بیماران CP تنها بود، که علت آن را می‌توان با افزایش خطر عود در خویشاوندان بیماران CL±P نسبت به بیماران CP توجیه کرد.^{۲۵} تا به‌حال مطالعات وسیعی در این مورد در ایران صورت نگرفته و امکان مقایسه نتایج این پژوهش با دیگران مقدور نمی‌باشد.

References

- Sadler TW. Langman's Medical Embryology, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
- Croen LA, Shaw GM, Wasserman CR, Tolarová MM. Racial and ethnic variations in the prevalence of orofacial clefts in California, 1983-1992. *Am J Med Genet* 1998;79(1):42-7.
- Tolarová MM, Cervenka J. Classification and birth prevalence of orofacial clefts. *Am J Med Genet* 1998;75(2):126-37.
- Vanderas AP. Incidence of cleft lip, cleft palate, and cleft lip and palate among races: a review. *Cleft Palate J* 1987;24(3):216-25.
- Murray JC, Daack-Hirsch S, Buetow KH, Munger R, Espina L, Paglinawan N, et al. Clinical and epidemiologic studies of cleft lip and palate in the Philippines. *Cleft Palate Craniofac J* 1997;34(1):7-10.
- Gorlin RJ, Cohen MM Jr, Hennekam RCM. Syndromes of the Head and Neck. 4th ed. New York: Oxford University Press; 2001.
- Schutte BC, Murray JC. The many faces and factors of orofacial clefts. *Hum Mol Genet* 1999;8(10):1853-9.
- Carinci F, Scapoli L, Palmieri A, Zollino I, Pezzetti F. Human genetic factors in nonsyndromic cleft lip and palate: an update. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71(10):1509-19.
- Wyszynski DF, Duffy DL, Beaty TH. Maternal cigarette smoking and oral clefts: a meta-analysis. *Cleft Palate Craniofac J* 1997;34(3):206-10.
- Munger RG, Romitti PA, Daack-Hirsch S, Burns TL, Murray JC, Hanson J. Maternal alcohol use and risk of orofacial cleft birth defects. *Teratology* 1996;54(1):27-33.
- Park-Wyllie L, Mazzotta P, Pastuszak A, Moretti ME, Beique L, Hunnisett L, et al. Birth defects after maternal exposure to corticosteroids: prospective cohort study and meta-analysis of epidemiological studies. *Teratology* 2000;62(6):385-92.
- Durner M, Greenberg DA, Delgado-Escueta AV. Is there a genetic relationship between epilepsy and birth defects? *Neurology* 1992;42(4 Suppl 5):63-7.
- Czeizel AE, Timár L, Sárközi A. Dose-dependent effect of folic acid on the prevention of orofacial clefts. *Pediatrics* 1999;104(6):e66.
- Aberg A, Westbom L, Källén B. Congenital malformations among infants whose mothers had gestational diabetes or preexisting diabetes. *Early Hum Dev* 2001;61(2):85-95.
- Winter RM, Baraitser M. London Dysmorphology Database. Oxford: Oxford University Press; 1998.
- Penfold CN. Cleft lip and palate and evidence-based care. In: Booth PW, Schendel SA, Hausamen JE, editors. *Maxillofacial Surgery*. 2nd ed. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2005. p. 1007.
- Less M. Genetics of cleft lip and palate. In: Watson ACH, Sell DA, Grunwell P, editors. *Management of Cleft Lip and Palate*. London: Whurr Publishers Ltd; 2001. p. 87-104.
- Jones MC. Facial clefting. Etiology and developmental pathogenesis advances in management of cleft lip and palate. *Clin Plast Surg* 1993;20:671-82.
- Nemana LJ, Marazita ML, Melnick M. Genetic analysis of cleft lip with or without cleft palate in Madras, India. *Am J Med Genet* 1992;42(1):5-9.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. Thompson and Thompson's Genetics in Medicine. 6th ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
- Online Mendelian Inheritance in Man Database. Available at: Accessed May 15, 2002.
- Murray JC. Gene/environment causes of cleft lip and/or palate. *Clin Genet* 2002;61(4):248-56.
- Cooper ME, Ratay JS, Marazita ML. Asian oral-facial cleft birth prevalence. *Cleft Palate Craniofac J* 2006;43(5):580-9.
- EUROCAT; European Surveillance of Congenital Anomalies. EUROCAT and Orofacial Clefts: The Epidemiology of Orofacial Clefts in 30 European Regions. [Online]. 2006 April 3. Available from: URL:<http://www.eurocat.ulster.ac.uk/pubdata/Special-Reports.html>
- Harper PS. Oral and craniofacial disorders. In: Harper PS. *Practical Genetic Counselling*. 5th ed. Oxford: Butterworth-Heinemann; 1998. p. 211.

Cleft lip and cleft palate relationship with familial marriage: a study in 136 cases

Azimi C.^{1*}
Karimian H.²

1- Department of Genetics, Cancer
Institute, Imam Khomeini Hospital
Complex, and Department of
Medical Genetics, Faculty of
Medicine, Tehran University of
Medical Sciences
2- General Physician

Abstract

Received: July 05, 2009 Accepted: November 11, 2009

Background: Clefts of the lip and palate are one of the most common congenital birth anomalies. Genetic factors play a great role in the etiology of them and the high percentage of the consanguineous marriage of the parents of the affected persons is one of the reasons. These defects not only make abnormal changes on appearance of the neonate, but also make a lot of stress and psychological problems for the patients and their families. Study on the prevalence of clefts, their risk factors and also genetic counseling for affected persons and their families can be a guideline for general population and probably reduce these anomalies over the generations.

Methods: Patients referred to the Department of Genetics, Imam Khomeini Hospital, Tehran, Iran were studied. A total of 7374 pedigrees of all the patients admitted to the Department, were studied during 2002-2005 and 99 pedigrees with the patients with cleft lip± palate or isolated cleft palate were separated. The total number of cases among these 99 pedigrees was 136. The effects of consanguineous marriage, positive family history and sex were investigated among cases.

Results: 70.8% of patients with syndromic clefts and 58.7% of patients with nonsyndromic CL±P had parents with consanguineous marriage. In addition 44.4% of patients with nonsyndromic CL±P had positive family history.

Conclusion: In our population prevalence of nonsyndromic CL±P was estimated to be 7 in 1000 (with 95% Confidence Interval was between 5 & 9) and prevalence of nonsyndromic CP was about 3.1 in 1000 (with 95% Confidence Interval was between 1.8 & 4.4). Consanguineous marriage of parents seems to have a significant role ($p=0.02$) on prevalence of the clefts.

Keywords: Cleft lip, cleft palate, marriage, genetics.

* Corresponding author: Dept. of
Genetics, Cancer Institute, Imam
Khomeini Hospital Complex, Keshavarz
Blvd., Tehran, Iran.
Tel: +98-21-66945120
email: azimicyrus@tums.ac.ir