

تأثیر داروی تامسولوزین بر غلظت سرمی تستوسترون و گونادوتروپین ها در موش های صحرایی نر

دکتر مختار مختاری^۱، دکتر مهرداد شریعتی^۲، جمیله امیری^۳

دریافت مقاله: ۸۵/۳/۱۶ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح: ۸۵/۷/۲۶ دریافت اصلاحیه از نویسنده: ۸۵/۹/۴ پذیرش مقاله: ۸۵/۱۱/۷

چکیده

زمینه و هدف: داروی تامسولوزین هیدروکلراید مهارکننده گیرنده های آلفا آدرنرژیک است. توانایی این دارو در مهار گیرنده های α_1 بیشتر از گیرنده های α_2 می باشد. با وجود اهمیتی که این دارو در کاهش علائم هیپرپلازی خوش خیم پروستات دارد، اثرات جانبی این دارو بر محورهای آندوکرینی بدن بسیار مهم است. هدف از تحقیق حاضر تعیین اثرات تامسولوزین بر غلظت سرمی هورمون تستوسترون و گونادوتروپین ها و همچنین اسپرماتوژنز در موش های نر است.

مواد و روش ها: نمونه های مورد مطالعه در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار بودند، که به پنج گروه هشت تایی تقسیم شدند. دارو به صورت خوراکی به مدت بیست و هشت روز مصرف شد. گروه های تجربی ۱۰۰، ۳۰۰ و ۶۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در روز دارو دریافت کردند. گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکرد و گروه شاهد فقط آب مقطر دریافت نمود. نمونه های خونی در روز بیست و هشت تهیه، و غلظت هورمون های LH، FSH و تستوسترون با استفاده از روش رادیوایمونواسی اندازه گیری شد. در روز بیست و هشتم بیضه ها خارج شدند و تغییرات بافتی بیضه بین گروه های تجربی و کنترل مورد مطالعه قرار گرفت.

یافته ها: نتایج به دست آمده نشان داد غلظت سرمی هورمون های LH و FSH در گروه های مورد مطالعه دریافت کننده مقادیر مختلف دارو، نسبت به گروه کنترل اختلاف معنی داری را نشان نمی دهد، اما تجویز دارو با مقادیر بالا غلظت هورمون تستوسترون را کاهش می دهد. بافت بیضه تغییرات مشخصی را بین گروه های مختلف نشان نداده است اما تجویز مقادیر بالای دارو با کاهش تعداد اسپرم در لوله های منی ساز در برخی مقاطع بافتی همراه بوده است.

نتیجه گیری: کاهش تستوسترون احتمالاً ناشی از اثر مقادیر بالای تامسولوزین بر فعالیت آنزیم های استروئیدساز در بیضه و یا ناشی از اثرات غیرفعال کننده آن بر روی سیستم آدرنرژیک و سروتونرژیک که استروئیدسازی را در بر می گیرد؛ می باشد. به طور کلی می توان گفت مهارکننده های گیرنده های α_1 آدرنرژیک، اثرات ناباروری در موش های نر ایجاد می کند.

واژه های کلیدی: تامسولوزین، تستوسترون، گونادوتروپین ها، موش صحرایی

۱- (نویسنده مسئول) استادیار گروه آموزشی زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

تلفن: ۰۷۲۱-۲۲۳۹۹۳۳، فاکس: ۰۷۲۱-۲۲۳۰۵۰۸، پست الکترونیک: mokhtar_mokhtary@yahoo.com

۲- استادیار گروه آموزشی زیست شناسی تکوینی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

۳- کارشناس ارشد گروه آموزشی زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون

مقدمه

داروی تامسولوزین هیدروکلراید مهارکننده گیرنده‌های α_1 -آدرنژیک است و برای درمان انسداد ادراری در افراد مبتلا به هیپرپلازی خوش خیم پروستات استفاده می‌شود [۱]. با توجه به گسترش این بیماری در جنس مذکر و افزایش تجویز این دارو جهت کاهش علائم آن، مطالعه حاضر به منظور بررسی اثرات جانبی این دارو بر محور تولید مثلی جنس مذکر جهت انتخاب جایگزینی مناسب انجام شد. میزان مصرف دارو ۴ میلی گرم بعد از غذا و یک بار در روز می‌باشد و در افرادی که بعد از دو تا چهار هفته پس از مصرف دارو، بهبودی حاصل نشود، میزان مصرف دارو به ۸ میلی گرم در روز افزایش می‌یابد [۲]. نیمه عمر پلاسمایی آن حدود ۱۰ تا ۱۳ ساعت است. بیشتر درمایع خارج سلولی و بافت‌ها شامل: کلیه، پروستات، کیسه صفرا، قلب و آئورت منتشر می‌گردد؛ سرعت عبور آن از سد خونی - مغزی کند می‌باشد

مطالعات انجام شده نشان می‌دهد، مصرف این دارو در مقادیر بالاتر از ۳۰۰ mg/kg/day در موش‌های صحرایی ماده حامله و هم‌چنین مصرف آن در مقادیر بالاتر از ۵۰ mg/kg/day در جوندگان حامله آسیبی به جنین وارد نمی‌کند [۳]. به علاوه مطالعات در موش‌های صحرایی نر و ماده نشان می‌دهد، در این حیوانات مصرف این دارو با مقادیر ۱۰-۱۰۰ mg/kg/day باروری را تغییر نمی‌دهد، اما مصرف یک یا چندین دوز ۳۰۰ mg/kg/day باعث کاهش باروری می‌شود [۴].

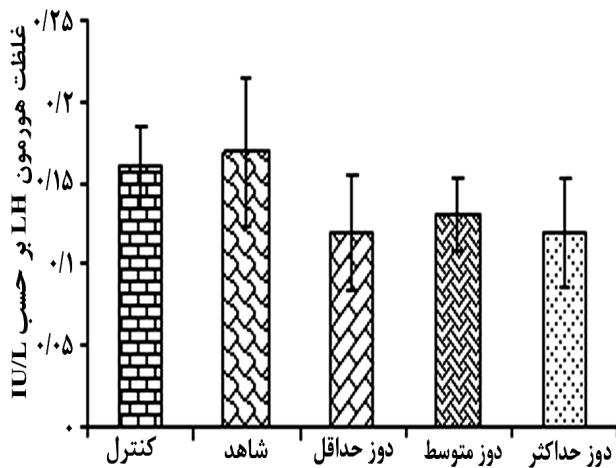
هم‌چنین مصرف این دارو باعث کاهش مشخصی در باروری می‌شود که با اندازه‌گیری شاخص‌هایی مانند تعداد لانه‌گزینی در رحم و کیفیت حاملگی مشخص می‌گردد [۵]. مطالعات نشان داده است که مصرف داروهای هم خانواده تامسولوزین باعث کاهش ترشح ضربانی LHRH می‌شود [۶]. با توجه به این که در مورد تأثیر این دارو با مقادیر بالا بر روی غلظت هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون و تغییرات بافتی بیضه مطالعه کاملی انجام نشده است، در این تحقیق تأثیر این دارو بر یکی از مهم‌ترین محورهای آندوکرینی بدن بررسی شده است. از طرف دیگر باتوجه به این که در تحقیقات

گذشته مشخص شده که مقادیر پایین‌تر از ۱۰۰ mg/kg/day دارو در باروری تأثیری ندارد، در تحقیق حاضر سعی شده است از مقادیر بالاتر استفاده شود تا نتایج احتمالی به دست آمده مورد استفاده مراکز مطالعاتی و کاربردی آندوکرینی و باروری قرار گیرد.

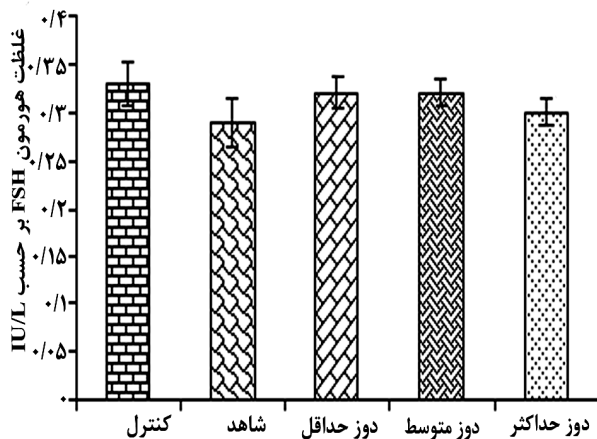
مواد و روش‌ها

حیوانات مورد استفاده در این مطالعه تجربی ۴۰ سر موش صحرایی نر بالغ از نژاد ویستار با وزن تقریبی ۱۸۰ الی ۲۰۰ گرم بودند که از خانه حیوانات دانشگاه آزاد اسلامی کازرون، تهیه گردند. حیوانات در گروه‌های ۸ تایی در ۵ قفس و در دمای ۲۷-۲۵ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند. آب لوله کشی شهری و غذای مخصوص موش به صورت نامحدود در اختیار حیوانات قرار داشت و به منظور سازش حیوانات با محیط، آزمایشات پس از گذشت چند روز از استقرار حیوانات انجام شد.

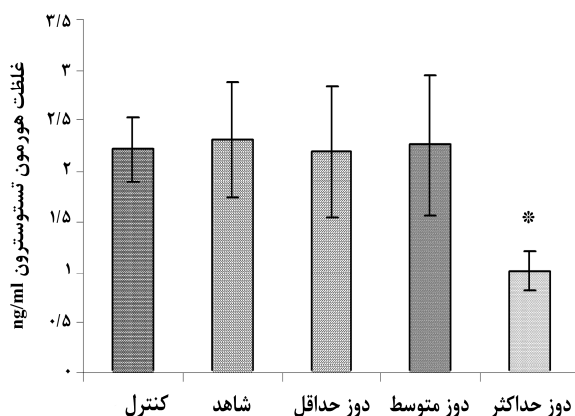
موش‌ها به طور کاملاً تصادفی به ۵ گروه کنترل (هیچ دارویی دریافت نکردند)، شاهد (دریافت کننده حلال دارو)، گروه تجربی تیمار با مقدار حداقل ۱۰۰ mg/kg/day، گروه تجربی تیمار با مقدار متوسط دارو ۳۰۰ mg/kg/day و تجربی تیمار با مقدار حداکثر دارو ۶۰۰ mg/kg/day تقسیم شدند. روش آماده‌سازی دارو به این ترتیب بود که روزانه پس از وزن کردن دارو آن را در آب حل کرده و سپس به صورت خوراکی با استفاده از نیادل مخصوص موش صحرایی (Animal feeding) به موش‌ها خوراند می‌شد. حجم محلول خوراند شده به هر موش در گروه‌های تجربی ۱ میلی لیتر بود، گروه شاهد هم روزانه ۱ میلی لیتر آب مقطر (حلال دارو) معادل حجم مصرفی گروه‌های تجربی دریافت می‌کردند، اما گروه کنترل هیچ دارویی دریافت نکرد. طول دوره آزمایش ۲۸ روز بود. در پایان روز بیست هشتم به منظور بررسی اثر تامسولوزین بر وزن، موش‌ها توزین گردیدند. سپس حیوانات تحت بی‌هوشی با اتر قرار گرفتند و بعد از شکافتن قفسه سینه، از قلب به طور مستقیم خون‌گیری به عمل آمد. با استفاده از دستگاه سانتریفوژ، سرم نمونه‌ها جداسازی شد و با



نمودار ۱- میانگین غلظت سرمی هورمون LH در گروه‌های مختلف در پایان روز ۲۸، هر یک از مقادیر نشان دهنده $Mean \pm SEM$ است.



نمودار ۲- میانگین غلظت سرمی هورمون FSH در گروه‌های مختلف در پایان روز ۲۸، هر یک از مقادیر نشان دهنده $Mean \pm SEM$ است.



نمودار ۳- میانگین غلظت سرمی هورمون تستوسترون در گروه‌های مختلف در پایان روز ۲۸، هر یک از مقادیر نشان دهنده $Mean \pm SEM$ است. *: $p < 0.05$

استفاده از روش رادیوایمونواسی (RIA)، میزان هورمون‌های LH، FSH و تستوسترون اندازه‌گیری گردید.

به منظور بررسی اثر داروی تامسولوزین بر تغییرات بافتی

بیضه اقدامات زیر به ترتیب انجام گردید:

۱- قرار دادن نمونه‌ها در محلول فیکساتور (فرمالین pH=7)

۲- پاساژ بافتی، تهیه بلوک پارافینی، برش دادن آن‌ها به

وسیله دستگاه میکروتوم و تهیه مقاطع بافتی به ضخامت

۶ میکرون

۳- رنگ‌آمیزی با روش هماتوکسیلین - ائوزین، مشاهده و

بررسی نمونه‌ها با استفاده از میکروسکوپ نوری

داده‌ها به وسیله آزمون ANOVA یک‌طرفه تجزیه و

تحلیل شدند. برای پی‌بردن به اختلاف هر گروه، از آزمون

Tukey استفاده گردید. نتایج به صورت $Mean \pm SEM$ نشان

داده شد و $p \leq 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

نتایج

بررسی نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که میانگین

وزن بدن در گروه‌های تیمار با مقادیر مختلف دارو، در

مقایسه با گروه کنترل اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهد. به

علاوه مقایسه نتایج حاصل از میانگین غلظت هورمون‌های LH

و FSH در گروه‌های تجربی با گروه کنترل و شاهد اختلاف

معنی‌داری را نشان نداد (نمودارهای ۱ و ۲). مقایسه نتایج

حاصل از میانگین غلظت تستوسترون، در گروه‌های تجربی با

مقادیر حداقل و متوسط دارو نسبت به گروه کنترل و شاهد

اختلاف معنی‌داری نشان نداد، اما میانگین غلظت هورمون

تستوسترون در گروه تجربی تیمار با مقدار حداکثر دارو نسبت

به گروه کنترل کاهش معنی‌داری را نشان داده است (نمودار

۳).

بر اساس نتایج به دست آمده، تامسولوزین در مقادیر بالا

می‌تواند باعث کاهش ترشح هورمون تستوسترون شود. بدون

این که تأثیری بر غلظت پلاسمایی هورمون‌های LH و FSH

داشته باشد. نتایج حاصل از بررسی مقاطع بافتی نشان

می‌دهد، تراکم اسپرم در لوله‌های اسپرم‌ساز در گروه تیمار با

مقدار حداکثر دارو نسبت به گروه کنترل و شاهد کاهش نشان

داده است، که می‌توان آن را به کاهش تستوسترون نسبت داد.

بحث

دوپامین و سروتونین مهم‌ترین نوروترانسمیترهای تنظیم کننده GnRH هستند [۶-۳]. هم‌چنین نورون‌های دوپامینرژیک، نورآدرنرژیک و سروتونرژیک و نورون‌های حاوی GABA (گاما آمینوبوتریک اسید)، فاکتور آزاد کننده کورتیکوتروپین (CRF)، ماده P و بتاندورفین نیز با نورون‌های ترشح کننده GnRH ارتباط دارند و آزادسازی GnRH را تحت تأثیر قرار می‌دهند [۷]. مطالعات نشان می‌دهد آزادسازی ضربانی LHRH به وسیله نورون‌های آدرنرژیک، به خصوص نوراپی نفرین از طریق گیرنده های α_1 - آدرنرژیک تعدیل می‌شود. احتمالاً عمل نوراپی نفرین در آزادسازی LHRH از طریق پروستاگلاندین E_2 میانجی‌گری می‌شود [۹-۸].

بر اساس نتایج به دست آمده از این مطالعه احتمالاً تامسولوزین بر روی فعالیت GnRH، تحت تأثیر نوراپی نفرین از طریق گیرنده های α - آدرنرژیک بی‌تأثیر یا کم تأثیر می‌باشد. به علاوه به نظر می‌رسد که تامسولوزین مشابه پرازوسین با مهار گیرنده‌های آدرنرژیکی در ناحیه Stalk-Median Eminence باعث کاهش تولید ضربانی LHRH و در نهایت LH شود. در پژوهش حاضر میزان LH کاهش یافته اما این کاهش معنی‌دار نمی‌باشد. به نظر می‌رسد تأثیر این دارو بر آزادسازی LHRH و LH در مقادیر بالاتر مشاهده شود. تامسولوزین با سرعت کمتری از سد خونی- مغزی عبور می‌کند [۱۰] به همین دلیل احتمال تأثیر آن بر نورون‌های آدرنرژیکی سیستم عصبی مرکزی کمتر می‌باشد.

اپی نفرین و نوراپی نفرین هم‌چنین از طریق گیرنده‌های β - آدرنرژیک باعث تجمع cAMP در سلول‌های سرتولی (Sertoly) موش صحرایی هجده روزه می‌شود. تجمع cAMP در این سلول‌ها با مقادیر بالای FSH ارتباطی نداشته و به سن حیوان وابسته است. مهار کننده‌های گیرنده‌های β (hydroxybenzil pindolol) تجمع cAMP توسط Isoproterenol (محرک گیرنده‌های آدرنرژیک) را مهار می‌کند، در حالی که مهار کننده‌های گیرنده‌های α - آدرنرژیک هیچ تأثیری ندارند [۱۱].

تحقیقات انجام شده نشان می‌دهد نوراپی نفرین در تنظیم فعالیت سلول‌های سرتولی نقش دارد. تأثیرات کاته کولامین‌ها و FSH بر روی سلول‌های سرتولی مشابه است. اما دامنه پاسخ سلول‌های سرتولی به کاته کولامین‌ها به طور سیستماتیک پایین‌تر از FSH است. هورمون اینهیبین در پاسخ به FSH، در سلول‌های سرتولی ساخته شده و به نوبه خود ترشح FSH در هیپوفیز را مهار می‌کند [۱۲].

با توجه به مطالب گفته شده به نظر می‌رسد که این دارو با مهار تأثیر کاته کولامین‌ها بر تولید اینهیبین در سلول‌های سرتولی، باعث افزایش FSH شود. FSH تنظیم کننده اصلی، و کاته کولامین‌ها تنظیم کننده‌های فرعی تولید اینهیبین در سلول‌های سرتولی هستند. با توجه به این که گیرنده‌های آدرنرژیکی غالب در سلول‌های سرتولی، گیرنده‌های نوع β_2 می‌باشند به نظر می‌رسد این دارو بر عملکرد سلول‌های سرتولی تأثیر ناچیزی داشته باشد که این مطلب با نتایج حاصل از بافت‌شناسی مطابقت می‌نماید.

اثر مقادیر مختلف این دارو بر میزان هورمون تستوسترون نشان می‌دهد که گروه دریافت کننده (600 mg/kg/day) کاهش معنی‌داری را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد. مطالعات سایر محققان نشان می‌دهد یک مسیر عصبی میان مغز و بیضه‌ها وجود دارد، که تحریک این مسیر توسط فاکتور آزادکننده کورتیکوتروپین (CRF) بدون تأثیر بر هیپوفیز، عملکرد سلول‌های لیدیگ را مستقیماً تحت تأثیر قرار می‌دهد [۱۳]. هم‌چنین تحقیقات نشان داده است، بقای گیرنده‌های LH به اندازه کافی در گندها توسط اعصاب خودکار، به خصوص سمپاتیک کنترل می‌شوند، که نقش مهمی در کنترل عروق بیضوی و درک درد ایفا می‌کنند [۱۴]. مکانیسم‌های کاته کولامینی دخیل در عملکرد بیضه خصوصاً در موش‌های صحرایی ارتباطی با هیپوفیز ندارد و مستقیماً توسط هیپوتالاموس کنترل می‌شود. کاته کولامین‌های مغزی و جریان خون بیضوی نقش مهمی در این مسیر ایفا می‌کنند.

اختلالات جنسی در افرادی که از β بلوکرها استفاده می‌کنند، با اختلالات عوامل عصبی و عروقی تنظیم کننده عملکرد جنسی، مرتبط می‌باشند به ویژه فعالیت ناقص

موش صحرایی تأثیر گذارده و باعث کاهش تستوسترون و اختلال در زنجیره اسپرماتوژنز شود، هم‌چنین تامسولوزین بیشتر بر روی مکانیسم عمل LH بر روی سلول‌های لیدینگ تأثیر می‌گذارد تا میزان آزادسازی این هورمون را از هیپوفیز قدامی تغییر دهد، هر چند مطالعات بیشتری در این زمینه لازم است.

نیتریک‌اکساید، ولی عوامل هورمونی و روانی (سایکولوژیک) را در بر نمی‌گیرد [۱۵]. هم‌چنین اختلالات انزالی (انزال غیرطبیعی، شکست در انزال، انزال برگشتی و بیماری‌های انزالی) به صورت وابسته به مقدار، در اثر مصرف تامسولوزین در افراد ایجاد می‌شود [۷، ۱۲، ۱۴].

نتیجه‌گیری

احتمالاً تامسولوزین در مقادیر بالا، بر روی فعالیت آنزیم‌های دخالت‌کننده در روند استروئیدسازی در بافت بیضه

References

- [۱] ممشی ن، گیوی م. داروهای ژنریک ایران با اقدامات پرستاری. چاپ اول، انتشارات بشری با همکاری نشر تحفه، ۱۳۸۴، صفحه: ۸۹۲.
- [۲] غلامی س. بررسی تأثیر Acebutolol بر محور هیپوفیز-گنادوروند اسپرماتوژنز در موش صحرایی نر بالغ. پایان نامه کارشناسی ارشد، کازرون، دانشگاه آزاداسلامی، ۱۳۸۴.
- [3] Frungieri MB, Zitta K, Pignataro OP, Gonzalez – Calvar SI, Calandra RS. Interaction between testicular serotonergic, catecholaminergic, and corticotrophin-releasing hormone systems modulating cAMP and testosterone production in the golden hamster. *Neuroendocrinology*. 2002; 76(1): 35-46.
- [4] Goktas SE, Kibar Y, Kilic SE, Topac H, Coban HI, Seckin B. Recovery of abnormal ejaculation by intermittent tamsulosin treatment. *J Urol*, 2006; 175(2): 650-3.
- [5] Heindel JJ, Steinberger A, Strada SJ. Identification and characterization of a beta 1-adrenergic receptor in the rat Sertoli cell. *Mol Cell Endocrine*, 1981; 22(3): 349-58.
- [6] Tinajero JC, Fabbri A, Dufau ML. Serotonergic inhibition of rat Leydig cell function by propranolol. *Endocrinology*. 1993; 133(1): 257-64.
- [7] Kamimura H, Oishi S, Matsushima H, Watanabe T, Higuchi S, Hall M. Identification of cytochrome P450 isozymes involved in metabolism of the alpha – adrenoceptor blocker tamsulosin in human liver microsomes. *Xenobiotica*. 1998; 28(10): 909-22.
- [8] Lee S, Miselis R, Rivier C. Anatomical and functional evidence for a neural hypothalamic –testicular pathway that is independent of the pituitary. *Endocrinology*. 2002; 143(11): 4447-54.
- [9] Ratnsooriya WD, Wadsworth RM. Tamsulosin, a selective alpha 1-adrenoceptor antagonist, inhibits fertility of male rats. *Andrologia*. 1994; 26(2): 107-10.
- [10] Selvage DJ, Lee SY, Parsons LH, Seo DO, Rivier CL. Hypothalamus testicular neural pathway is influenced by brain catecholamins, but not testicular blood flow. *Endocrinology*. 2004; 145(4): 1750-90.
- [11] Sato S, Ohtake A, Matsushima H, Saitok C, Usuda S, Miyata K. Pharmacological effect of tamsulosin in relation to dog plasma and tissue concentrations: prostatic and urethral retention possibly contributes to uroselectivity of tamsulosin. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001; 296: 697-703.
- [12] Tambaro S, Rui S, Dessi C, Mongeau R, Marchese G, Pani L. Evaluation of tamsulosin and alfuzosin activity in the rat vas deferens: relevance to ejaculation delays. *J Pharmacol Exp Ther*, 2001; 296(3): 697-703.
- [13] Terasawa EI. Cellular mechanism of pulsatile LHRH release. *Gen Comp Endocrinol*, 1998; 112(3): 283-95.
- [14] Triospoux C, Reitere R, Combarous Y, Guillou F. Beta 2 adrenergic receptors mediate cAMP, tissue –type plasminogen activator and transferring production in rat Sertoli Cells. *Mol Cell Endocrinol*, 1998; 142(1-2): 75-86.
- [15] Willem E, Kniggeu J, Gensen H, Kjoer A, Warberg I. Effect of selective blockade of catecholaminergic alpha and beta receptors on histamine –induced release of corticotrophin and prolaction. *Neuroendocrinology*. 1999; 69(5): 309-15.




 وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی


 مجلس شورای اسلامی
 دانشکده علوم پزشکی رفسنجان

پیامبر اعظم در آموزه ها

دومین
همایش

به همراه بخش تحقیقات دانشجویی

زمان :
۱ و ۲ اسفند ماه ۱۳۸۶

مکان :
رفسنجان، خ امام، سالن شهید دکتر حسین زکریا

برگزار کننده :
دانشگاه علوم پزشکی و
خدمات بهداشتی، درمانی رفسنجان

محور های همایش:

- بهداشت جسم در آموزه های پیامبر اعظم (ص)
 - ♦ بهداشت دهان و دندان
 - ♦ بهداشت مادر و کودک
 - ♦ بهداشت بدن هنگام عبادت
 - ♦ سایر موضوعات مرتبط ...
- بهداشت روان در آموزه های پیامبر اعظم (ص)
 - ♦ بلوغ جنسی، ازدواج و بهداشت روان
 - ♦ حجاب و بهداشت روانی
 - ♦ عبادت و بهداشت روانی
 - ♦ ارشاد، تبلیغ و بهداشت روانی
 - ♦ سایر موضوعات مرتبط
- بهداشت محیط در آموزه های پیامبر اعظم (ص)
 - ♦ بهداشت آب، خاک و هوا
 - ♦ بهداشت کار و مسکن
 - ♦ نقش مراقبت جمعی در سلامت
 - ♦ بهداشت تغذیه و مواد غذایی
 - ♦ سایر موضوعات مرتبط ...
- جایگاه بهداشت و درمان در آموزه های دینی
- فلسفه، تاریخ و اخلاق پزشکی در آموزه های پیامبر اعظم (ص)

پیامبر اعظم
 منادی اتحاد ملی
 و
 انسجام اسلامی

دبیر خانه : رفسنجان، بلوار امام علی (ع)، سازمان مرکزی دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان

تلفن: ۰۲۹۱-۸۲۲۰۰۵۳ نمابر: ۰۲۹۱-۸۲۲۰۰۵۳

E-mail: info@maaref-rums.ir WebSite: WWW.maaref-rums.ir