



گروه ژنتیک ناباروری پژوهشگاه رویان

دانستنی‌های
ژنتیک

باروری
و
ناباروری





پژوهشگاه رویان

دانشتني هاي ژنتيك باروري و ناباروري

تهيه کننده: مرکز تخصصی درمان ناباروری پژوهشگاه رویان جهاددانشگاهی

تیراژ: ۳۰۰۰ نسخه

نوبت چاپ: دوم - بهار ۱۳۹۴

دانستنی‌های ژنتیک باروری و ناباروری

همه والدین امیدوار به داشتن فرزند سالم هستند و خوشبختانه در اغلب موارد نیز وضعیت به همین شکل است. اما بعضی از خانواده‌ها و زوج‌هایی که برای بچه‌دار شدن برنامه‌ریزی می‌کنند، ممکن است با یک بیماری ژنتیکی روبرو شوند. بیماری‌های ژنتیکی غیرمتداول نیستند و بخش قابل توجهی از نقایص نوزادان و یا بیماری‌هایی که در بزرگسالان بروز می‌کند، ناشی از مشکلات ژنتیکی است. خطر بروز یک نقص ژنتیکی در جنین ممکن است به عللی همچون وجود سابقه خانوادگی و موروثی، سن بالای مادر هنگام حاملگی، قرار گرفتن در معرض داروها یا عوامل خطرزای محیطی و یا سایر عوامل افزایش یابد. خوشبختانه با پیشرفت علم ژنتیک، تشخیص، پیگیری، مقابله و یا تا حدودی مداوای بیماری‌های ژنتیکی امکان پذیر شده است. در این راستا آزمایش‌های ژنتیکی هنگام ازدواج، پیش از اقدام به داشتن فرزند، پیش از حاملگی، در خلال درمان ناباروری و حین حاملگی نقش مفیدی را می‌توانند ایفا کنند.

کاربوتایپ

کروموزوم چیست؟

کروموزوم یک تکه منفرد و بسیار فشرده از DNA محسوب می‌شود که حاوی ژن‌های گوناگون است. انسان و یا هر موجود دیگری براساس دستورالعمل‌های موجود در مواد ژنتیکی درون کروموزومها رشد و تکامل می‌یابد. یک سلول انسانی طبیعی می‌بایست دقیقاً ۴۶ عدد و یا به عبارت دیگر ۲۳ جفت کروموزوم داشته باشد. جفت‌های اول تا ۲۲ براساس اندازه و شکل شماره گذاری شده‌اند و در زنان و مردان مشابه هستند. بیست‌وسومین جفت، همان کروموزوم‌های جنسی هستند. در حالت طبیعی، زنان

دارای دو کروموزوم X و مردان دارای یک کروموزوم X و یک کروموزوم Y هستند.

کاریوتایپ چیست؟

کاریوتایپ چیدن و مرتب کردن کروموزوم‌های فرد براساس خصوصیات ذکر شده است. خلاصه‌ترین روش برای بیان یک کاریوتایپ طبیعی در زنان XX,۴۶ و در مردان XY,۴۶ است.

هرگونه نقص کروموزومی مانند چرخش بخشی از کروموزوم در جای خود (اینورژن)، حذف بخشی از کروموزوم (دلیشن)، اتصال دو کروموزوم به یکدیگر (ترانس لوکیشن روبرتسونی)، جابه‌جایی و انتقال قطعه‌ای از یک کروموزوم به کروموزوم دیگر (ترانس لوکیشن متقابل) فقدان کامل یک کروموزوم جنسی و یا وجود کروموزوم جنسی اضافی، همچنین کپی اضافی از کروموزوم‌های غیرجنسی همگی براساس قوانین خاص در پاسخ و نتیجه کاریوتایپ منعکس می‌شوند که متخصصان مربوطه اطلاعات لازم را با فرد در میان می‌گذارند.

وقتی که کاریوتایپ طبیعی است آیا به راستی مشکل ژنتیکی وجود ندارد؟

هنگامی که نتیجه کاریوتایپ طبیعی گزارش می‌شود، اگرچه خبر بسیار خوبی است ولی این به مفهوم عدم نقایص ژنتیکی در فرد مورد آزمایش نیست. به زبان ساده، کروموزوم را می‌توان به یک تسبیح تشبیه کرد که ژن‌ها به عنوان دانه‌های آن محسوب می‌شوند. ژن‌ها که همان توالی‌های خاص از مولکول DNA هستند، تقریباً به تعداد ۲۷۰۰۰ مورد در انسان شناسایی شده‌اند. در آزمایش کاریوتایپ مشخص می‌شود کروموزوم چه وضعیتی دارد ولیکن وضعیت ژن‌های مستقر بر آن نامشخص

است (در مثال ساده فوق ممکن است بعضی از دانه های تسبیح صدمه دیده باشند ولی در نگاه اول قابل تشخیص نباشد).

در حال حاضر آزمایش همه ژن‌ها به صورت یک‌جا امکان پذیر نیست و چنانچه در خلال مشاوره ژنتیک و بررسی بیماری‌ها به اختلال در هر یک از آنها مشکوک شویم، می‌بایست با روش‌های خاصی به بررسی آنها بپردازیم. پس به طور خلاصه سلامت کروموزومی دلیل سلامت ژن‌ها نیست.

آیا کاریوتایپ طبیعی دلیل صحت وضعیت کروموزوم‌ها در سلول‌های جنسی (تخمک و اسپرم) است؟

آزمایش کاریوتایپ و بررسی کروموزوم‌ها معمولاً از طریق کشت سلول‌های خونی و بررسی آنها انجام می‌شود، چرا که این سلول‌ها به راحتی در دسترس قرار می‌گیرند. اگرچه کاریوتایپ غیرطبیعی، معرف وجود مشکلات کروموزومی در تمام سلول‌های بدن بیمار و از جمله سلول‌های جنسی او محسوب می‌شود اما کاریوتایپ طبیعی ممکن است با آنچه که در سلول‌های جنسی (اسپرم و تخمک) می‌گذرد، تطابق نداشته باشد. سلول‌های جنسی می‌بایست به اندازه نیمی از دیگر سلول‌های بدن یعنی ۲۳ عدد کروموزوم داشته باشند. این کار با نوعی تقسیم سلولی بنام تقسیم میوز انجام می‌شود که با کاهش تعداد کروموزوم‌ها همراه است. در بسیاری از مواقع به خصوص در افراد نابارور ثابت شده است که این‌گونه تقسیم‌ها ممکن است به درستی انجام نشوند که در نتیجه تخمک و اسپرم کمتر یا بیشتر از ۲۳ کروموزوم خواهند داشت. لذا در جنین حاصل از لقاح چنین اسپرم یا تخمکی تعداد کروموزوم‌ها بیشتر یا کمتر از ۴۶ عدد خواهد بود و در این شرایط، جنین در دیواره رحم لانه‌گزینی نمی‌کند.

مخصوصاً در شرایطی که تعداد کروموزوم‌ها کمتر از ۴۶ عدد باشد و یا اینکه در هفته‌های اول بارداری به خاطر اختلالات شدید سقط می‌شود. البته ممکن است در پاره‌ای از مواقع چنین حاملگی‌هایی به تولد نیز ختم شوند که متأسفانه با مشکلاتی در نوزاد همراه خواهد بود. برای مثال داشتن فقط یک کروموزوم جنسی X که منجر به سندرم ترنر می‌شود و یکی از علل عقیمی در زنان محسوب می‌شود و یا داشتن سه کروموزوم جنسی XXY که منجر به سندرم کلاین فلترمی‌شود و یکی از علل عقیمی در مردان می‌شود نمونه‌ای از این اختلالات است. همچنین با افزایش سن در خانم‌ها، به خصوص در سنین بالای ۳۷ سالگی اختلال در ادامه بلوغ تخمک منجر به وجود دو کروموزوم ۲۱ در آنها می‌شود که در نتیجه پس از لقاح، وجود سه کروموزوم ۲۱ سندرم داون یا منگولیسم و عقب افتادگی ذهنی و سایر مشکلات را برای نوزاد ایجاد می‌کند.

آزمایش غیرتهاجمی تشخیص ناهنجاری‌های کروموزومی نظیر سندرم داون با استفاده از خون مادر (Cell Free DNA) چیست؟

اصول این روش بر پایه اندازه‌گیری DNA آزاد جنین در خون مادر است که از سلول‌های جفت آزاد می‌شوند. صاحب‌نظران این کشف را انقلابی در روش‌های تشخیصی دوران بارداری می‌دانند و پیش‌بینی می‌کنند در آینده نزدیک، تست‌های مبتنی بر آن به‌صورت کامل جایگزین روش‌های سنتی غربالگری گردد. این تست غیرتهاجمی است و برای انجام آن فقط چند سی‌سی از خون مادر کافی است. به‌علاوه دقت بالایی (۹۹/۹) در تشخیص اختلالات کروموزومی جنین (کروموزوم‌های ۱۳، ۱۸، ۲۱، X و Y) دارد. این آزمایش از هفته دهم بارداری قابل انجام است و نتایج آن طی ده روز آماده می‌شود.

موارد تجویز کاربوتایپ به زوج‌های نابارور کدام است؟

در معاینات بالینی، پزشک معالج ممکن است با مواردی برخورد کند که احتمال مشکلات کروموزومی را بیشتر می‌کند. مثلاً در مورد مردان قدبلند که پاهایی بلندتر از حدمعمول دارند و بیضه‌های آنها کوچک است احتمال سندرم کلاین فلتز با کاربوتایپ ۴۷،XXY (یعنی یک کروموزوم X اضافی) وجود دارد و یا در زنانی که یک گردن بسیار کوتاه دارند به نحوی که سر تقریباً به

شانه‌ها چسبیده، احتمال سندرم ترنر با کاربوتایپ ۴۵،X (یعنی یک کروموزوم X کمتر) وجود دارد. ممکن است در مشاوره نیز مواردی مشاهده شود که انجام این آزمایش را ضروری کند، مثلاً بروز سقط‌های مکرر در خانواده خواهر یا برادر و نظایر آن از این‌گونه موارد است. فقدان اسپرم یا تعداد بسیار کم آن می‌تواند ناشی از بعضی مشکلات ساختمانی مثل جابجایی یا ترانس لوکیشن در کروموزوم‌ها باشد. از دیگر موارد انجام این آزمایش، وجود فرد با سابقه عقب‌ماندگی ذهنی در خانواده است. در سقط‌های مکرر نیز این‌گونه مشکلات ساختاری در کروموزوم‌ها می‌تواند یکی از دلایل شایع باشد. لذا برای اینکه فرایند درمان با آگاهی کامل انجام شود و حداقل هزینه‌ها به بیمار تحمیل شود، این‌گونه آزمایش‌ها طبق تجویز پزشک می‌تواند به فرد کمک قابل توجهی کند.

بررسی کروموزوم‌ها و کاربوتایپ چگونه انجام می‌شود؟

پس از تجویز این آزمایش توسط پزشک، لازم است بیمار با تعیین وقت قبلی به آزمایشگاه سیتوژنتیک مراجعه کند. ضروری است حداقل در ۷-۵ روز پیش از مراجعه از آنتی‌بیوتیک‌ها استفاده نکرده باشد و چنانچه داروی خاصی استفاده می‌کند با

متصدی آزمایشگاه مطرح کند. چراکه ممکن است این‌گونه داروها در کشت خون تأثیر منفی داشته باشد. ضمناً برای انجام آزمایش لازم نیست بیمار ناشتا باشد. چنانچه کشت سلول‌های خون موفقیت آمیز نباشد، خون‌گیری مجدد لازم است. در برخی موارد مشکوک برای تایید جواب نهایی از تست‌های تکمیلی استفاده می‌شود.

روش‌های تشخیص سلامت جنین قبل از تولد

به غیر از روش سونوگرافی که برای تشخیص سلامت جنین بسیار مفید است، آزمایش‌های بیوشیمیایی از خون مادر در سه ماهه اول یا دوم و همچنین کشت مایع آمنیوتیک و یا پرزهای جفتی در اواخر سه ماهه اول و اوایل سه ماهه دوم می‌تواند بسیار مفید باشد.

آزمایش‌های سه ماهه اول بارداری چگونه است؟

در سه ماهه اول معمولاً اندازه‌گیری سطح دو ماده PAPFA (پلازما پروتئین A) و بتا HCG آزاد خون به همراه اندازه‌گیری ضخامت بافت نرم پشت گردن (NT) جنین به وسیله سونوگرافی و تأثیردهی سن مادر می‌تواند مفید باشد. مثلاً در بالا بودن سطح بتا HCG و پایین بودن PAPP-A احتمال تریزومی (۳ کروموزوم به جای دو کروموزوم) ۲۱ یا همان سندرم داون مطرح است. یا هنگام پایین بودن هر دو عامل فوق احتمال تریزومی شدن کروموزوم‌های ۱۸ و ۱۳ بیشتر است. البته همان‌گونه که گفته شد سن مادر و ضخامت بالای NT احتمال اختلال را بیشتر می‌کند.

آزمایش های سه ماهه دوم بارداری کدام هستند؟

در سه ماهه دوم در هفته های ۲۰-۱۴ و به خصوص ۱۸-۱۶ اندازه گیری سطح آلفا فیتوپروتئین، استرادیول غیر کونژوگه، Inhibin A و بتا HCG که به عنوان تست های چهارگانه (کوآد مارکر) مشهور است، استفاده می شود. مجدداً سن مادر و سن بارداری در تفسیر نتایج بسیار مهم است. به عنوان مثال، پایین بودن سطح استرادیول غیر کونژوگه و آلفا فیتوپروتئین به همراه افزایش بتا HCG و Inhibin A دال بر احتمال تریزومی ۲۱ است.

بررسی مستقیم کروموزوم های جنینی چگونه است؟

قطعی ترین تشخیص در مورد سلامت کروموزومی جنین از طریق کشت سلول های درون مایع آمنیوتیک که جنین در آن قرار دارد و یا سلول های مربوط به پرزهای جفتی است. بهترین زمان برای نمونه گیری از مایع آمنیوتیک هفته های ۱۶-۱۴ و برای پرزهای جفتی هفته های ۱۲-۱۰ است. علاوه بر بررسی های کروموزومی می توان با استفاده از سلول های پرز جفتی آزمایش های ملکولی نیز برای تشخیص بعضی از بیماری ها انجام داد.

آزمایش‌های ملکولی

آزمایش AZF چیست؟

تحقیقات نشان داده است که بعضی ژن‌های خاص بر روی کروموزوم Y نقش مهمی در فرایند تولید اسپرم دارند. چنانچه این ژن‌ها به نحوی حذف شده باشند، فرایند تولید اسپرم با مشکل روبرو می‌شود. این مشکل در کاریوتایپ دیده نمی‌شود و برای بررسی آن لازم است آزمایش‌های ملکولی به روش PCR انجام شود. چنانچه حذف این ژن‌ها مورد تأیید قرار گیرد، تکه‌برداری برای به‌دست آوردن اسپرم از درون بافت بیضه با موفقیت کمتری همراه است.

آزمایش SRY چیست؟

ژن SRY تعیین‌کننده جنسیت در مردان است. جهش در این ژن و فقدان آن بر روی کروموزوم Y منجر به شکل زنانه در افرادی که دارای کاریوتایپ با فرمول مردانه (XY) هستند، می‌شود. گاهی جابه‌جایی قطعه‌ای از کروموزوم Y که این ژن بر روی آن قرار گرفته است با کروموزوم X، منجر به شکل مردانه با فرمول کروموزومی زنانه (XX) می‌شود. این آزمایش نیز از طریق روش‌های ملکولی و PCR انجام می‌شود.

نمونه‌گیری برای آزمایش‌های ملکولی چگونه است؟

به لحاظ آنچه که بیمار باید بداند نمونه‌گیری تفاوت چندانی با کاریوتایپ ندارد. از بیمار خون‌گیری به عمل می‌آید و DNA آن استخراج و برای آزمایش مورد استفاده قرار می‌گیرد.

چه آزمایش های ملکولی دیگری ممکن است برای زوج نابارور تجویز شود؟

در مواردی که مجرای واژدفران که محل عبور اسپرم است به صورت مادرزادی وجود ندارد، ممکن است بررسی های ژنتیکی که مخصوص بیماری فیبروز کیستیک است، درخواست شود.

در زنانی که دچار سقط مکرر هستند، ممکن است بررسی بعضی از ژن ها که در ارتباط با سیستم انعقاد خون هستند، درخواست شود. به هر حال ممکن است در جریان تحقیقات، ارتباط ژن های خاصی با سقط یا نازایی کشف شود که براساس وضعیت بیمار برای وی تجویز خواهد شد.

بانک DNA چیست؟

عامل بسیاری از بیماری های مختلف به تغییرات غیرطبیعی در مولکول DNA بازمی گردد. لذا برای تحقیق پیرامون علت بیماری ها می بایست نمونه کافی از بیماران مختلف در دسترس باشد تا بدین وسیله ضمن آزمایش های متعدد بر روی آنها به علت بیماری پی برد. چنانچه این گونه نمونه ها از قبل گردآوری و در محل خاصی نگهداری شوند، امکان تحقیق سریع تر در مورد آنها فراهم می شود. بانک های DNA برای این منظور تاسیس می شوند تا با کمک افراد داوطلب همواره نمونه کافی در اختیار محققان قرار گیرد. یقینا اگر علم پزشکی تاکنون در مورد درمان بسیاری از بیماری ها راه حلی پیدا کرده، حاصل تحقیقات گذشته در آن زمینه بوده است. اهداء حداکثر ۱۰ CC خون می تواند راه را برای تحقیقات در زمینه ناباروری و موارد مشابه باز کند.

تشخیص و غربالگری ژنتیکی پیش از لانه‌گزینی (PGD/PGS)

در روش‌های لقاح آزمایشگاهی (IVF) و میکرواینجکشن یا تزریق درون سیتوپلاسمی اسپرم (ICSI) امکان نمونه برداری از سلولهای جنین در روزهای اول تشکیل و قبل از انتقال آن به رحم مادر فراهم است. بدین ترتیب میتوان با بررسیهای ژنتیکی بر روی سلول خارج شده از جنین موردنظر به عنوان نماینده کل جنین به سلامت آن پی برد.

مطالعات اخیر نشان داده است که نیمی از جنینهای حاصل از روشهای لقاح آزمایشگاهی و

به خصوص میکرواینجکشن به لحاظ کروموزومی غیرطبیعی هستند. شاید به همین علت میزان حاملگی در این روش‌ها در بهترین شرایط به ۵۰ درصد هم نمی‌رسد. لذا بررسی کروموزومی جنین‌ها قبل از انتقال به رحم مادر می‌تواند به جنین‌شناسان در انتخاب جنین مناسب برای انتقال کمک کند، چرا که با اتکا به شکل و کیفیت جنین‌ها، امکان اطلاع از وضعیت کروموزومی آنها امکان‌پذیر نیست.

کاربرد دیگر PGD تشخیص بیماری‌های تک‌ژنی است. در این‌گونه موارد، روش‌های مولکولی به کار گرفته می‌شود. شایع‌ترین مثال برای این کاربرد، بیماری تالاسمی است.

به طور خلاصه موارد زیر را می‌توان به عنوان کاربرد روش PGD نام برد:

۱. در مواقعی که زوج نابارور پس از به‌کارگیری مکرر روش‌های کمک باروری (حداقل سه بار) موفق به درمان نشوند.*
۲. در مواقعی که سن زن بالای ۳۷ سال باشد.*
۳. در مواقعی که کاریوتایپ بیمار طبیعی نباشد (مانند جابه‌جایی یا ترانس لوکیشن)

۴. در مواقعی که بیماری وابسته به جنس مثل هموفیلی وجود داشته باشد که با تشخیص جنسیت و انتقال جنین دختر می توان از بروز بیمار در نوزاد جلوگیری کرد.

۵. در سقط‌های مکرر بدون علت مشخص*

۶. در بیماری‌های تک ژنی

* در این موارد آزمایش غربالگری هنگامی صورت می‌گیرد که تعداد جنین‌های بیمار زیاد است و انتخاب جنین مناسب برای انتقال تنها براساس کیفیت ظاهری جنین‌ها امکان‌پذیر نباشد.

استفاده از روش PGD برای بیمار چگونه تجویز می‌شود؟

در صورتی که بیمار در یکی از گروه‌های شش‌گانه فوق‌الذکر قرار گیرد، پزشک معالج، بیمار را به مشاور ژنتیک ارجاع می‌دهد. در مشاوره ژنتیک ضمن بررسی عوامل مختلف از جمله علل موروثی، کاریوتایپ، بررسی سیکل‌های قبلی درمان و غیره، ضرورت انجام PGD یا عدم آن با بیمار در میان گذاشته می‌شود و در نهایت موضوع به پزشک معالج منعکس می‌شود.

در بعضی از موارد، مانند جابه‌جایی‌های کروموزومی و بیماری‌های تک‌ژنی لازم است پیش از شروع سیکل درمانی، آزمایش‌های خاصی روی نمونه‌های خونی انجام شود.

آیا در روش‌های PGD/PGS تمام کروموزوم‌ها بررسی می‌شوند؟

متأسفانه به دلیل پاره‌ای از محدودیت‌ها، بررسی همه کروموزوم‌ها امکان‌پذیر نیست. اما براساس تحقیقات به‌عمل‌آمده، مشخص شده‌است که بررسی بعضی از کروموزوم‌ها نظیر کروموزوم‌های ۱۳، ۱۸ و ۲۱ به میزان ۸۰-۷۰ درصد مشکلات کروموزومی در

جنین را مشخص می‌کنند. در روش CGH Array تمام کروموزوم‌ها بررسی می‌شوند ولیکن هزینه‌های انجام آن به مراتب بالاتر است.

آیا خارج کردن یک یا دو سلول از جنین موجب نقایص مادرزادی در نوزاد نمی‌شود؟

انجام نمونه‌گیری معمولاً روز سوم پس از لقاح انجام می‌شود. در این زمان سلول‌های جنین هیچکدام متمایز نشده‌اند و سلول‌های باقیمانده با ادامه تقسیم، جایگزین سلول‌های خارج شده می‌شوند و لذا هیچ‌گونه نقص عضوی به وجود نمی‌آید.

چرا پس از PGD/PGS آزمایش آمینوسنتز لازم است؟

ثابت شده است که درصد بالایی از جنین‌ها حالت موزائیک دارند. این بدین معنی است که هر سلول جنین ممکن است وضعیت کروموزومی خاص خود را داشته باشد و در حقیقت سلول خارج شده در این حالت نماینده بقیه سلول‌ها نباشد. لذا بدین خاطر و همچنین جلوگیری از خطاهای احتمالی در PGD که میزان آن کمتر از ده درصد است، انجام آمینوسنتز برای بررسی تمام کروموزوم‌های جنین ضروری است.

انجام PGD برای کسانی که کاریوتایپ غیرطبیعی دارند، چگونه است؟

در مواردی که بیمار کاریوتایپ طبیعی دارد، صرفاً کروموزوم‌های خاصی بررسی می‌شوند که برای تمام بیماران تقریباً مشابه است. اما در مورد بیمارانی که کاریوتایپ غیرطبیعی دارند، می‌بایست براساس مشکل بیمار، شیوه بررسی کروموزوم‌ها تغییر کند. در PGD برای شناسایی کروموزوم‌ها از کیت‌هایی که در اصل توالی خاصی از

DNA همراه با یک نشانگر رنگی به نام پروب است، استفاده می‌شود. این پروب‌ها برای هر کروموزوم و هر قسمت از آن نوعی خاص است. لذا براساس مشکل بیمار می‌بایست پروب‌های خاص آن انتخاب و به کار گرفته شود. ممکن است هزینه خرید این پروب‌ها برعهده بیمار باشد.

میزان موفقیت PGD چقدر است؟

در بیماری‌هایی که با شکست‌های پی‌درپی سیکل‌های درمانی روبرو بوده‌اند، میزان موفقیت در مرکز درمان ناباروری رویان تقریباً ۲۵ درصد است که این میزان، با آمار منابع اروپایی مطابقت دارد. اینکه میزان موفقیت در این روش از سیکل‌های بدون PGD کمتر است، به نوع بیماران کاندید شده برای این روش مربوط است. چرا که این‌گونه بیماران نسبت به سایرین، مشکلات بیشتری دارند و به همین علت PGS در مورد آنها انجام می‌شود.

در بیماری‌هایی با تشخیص اختلالات کروموزومی چنانچه در آزمایش PGD جنین فاقد مشکل وجود داشته باشد، شانس حاملگی موفق مطابق با بیماری‌هایی است که فاقد اختلالات کروموزومی هستند. باید توجه داشت که در بیش از ۴۰ درصد موارد اصولاً در این‌گونه بیماران جنین فاقد مشکل وجود ندارد و به انتقال جنین ختم نمی‌شود.

دانشتني هاي ژنتيک باروري و ناباروري



پژوهشگاه رويان

بزرگراه رسالت، انتهاي خيابان بني هاشم شمالي، خيابان حافظ شرقي، کوي رويان

تلفن: ۲۳۵۶۲۰۰۰

E-mail: info@royaninstitute.org www.royaninstitute.org

