

الحمد لله رب العالمين



گروه علوم تغذیه

سمینار دوره کارشناسی تغذیه



عنوان:

مکمل یاری کوانزیم کیوتن در سرطان سینه

استاد راهنما:

سرکارخانم زهره حسینی

ارائه دهنده:

عاطفه سادات سلیمانی

سه شنبه - ۸ / ۳ / ۱۳۹۷

ساعت: ۱۲-۱۴

کلاس: ۲۳۵



فهرست مطالب:

عنوان اسلاید	شماره اسلاید
مقدمه	۱-۲۹
نتایج	۳۰-۴۲
بحث	۴۳-۴۸
منابع	۴۹-۵۰

فهرست جداول:

شماره اسلاید	شماره جدول
۲۰	جدول ۱
۲۱	جدول ۲
۳۲	جدول ۳
۴۱	جدول ۴
۴۲	جدول ۵
۴۷	جدول ۶
۴۸	جدول ۷

فهرست اشکال:

شماره اشکال	شماره شکل
۲	شکل ۱
۵	شکل ۲
۶	شکل ۳
۷	شکل ۴
۹	شکل ۵
۱۰	شکل ۶
۱۱	شکل ۷
۱۳	شکل ۸
۱۴	شکل ۹

فهرست اشکال: (ادامه)

شماره اسلاید	شماره شکل
۱۵	شکل ۱۰
۱۶	شکل ۱۱
۱۸	شکل ۱۲
۱۹	شکل ۱۳
۲۳	شکل ۱۴
۲۴	شکل ۱۵
۲۶	شکل ۱۶
۲۹	شکل ۱۷
۳۱	شکل ۱۸
۳۴	شکل ۱۹

فهرست اشکال: (ادامه)

شماره اسلاید	شماره شکل
۳۴	شکل ۲۰
۳۵	شکل ۲۱
۳۵	شکل ۲۲
۳۶	شکل ۲۳
۳۶	شکل ۲۴
۳۷	شکل ۲۵
۳۷	شکل ۲۶
۳۸	شکل ۲۷
۳۸	شکل ۲۸
۴۰	شکل ۲۹

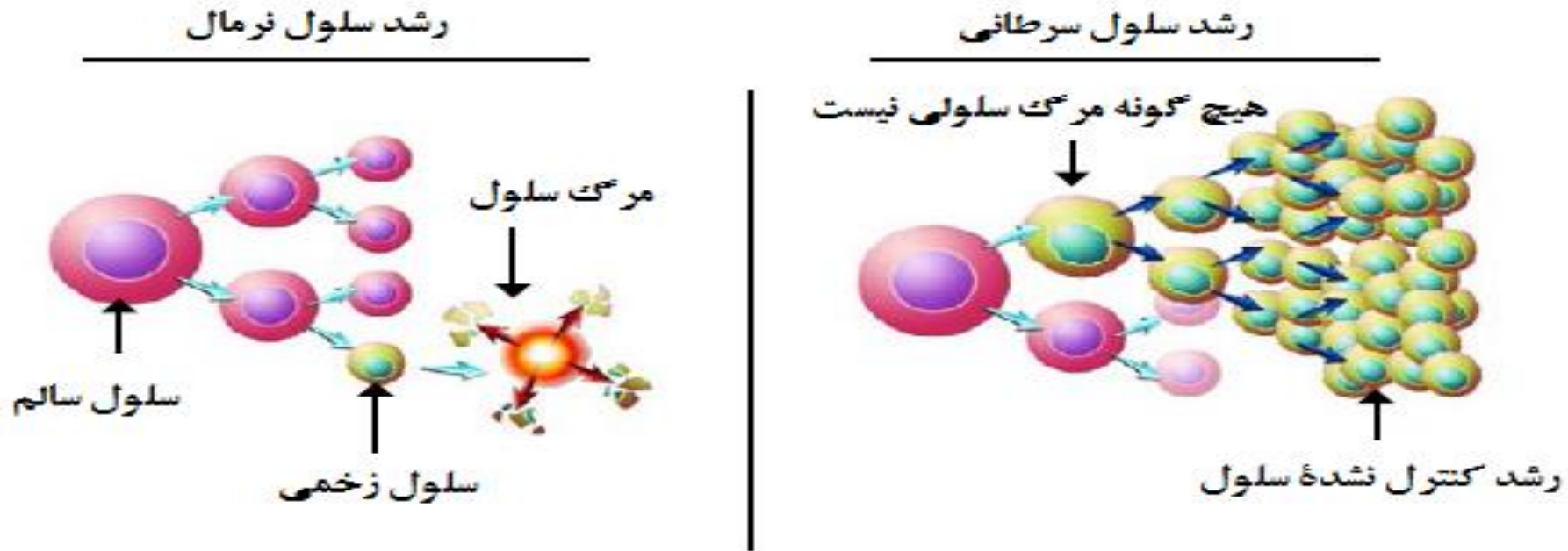
جدول اختصارات:

اصطلاح	معادل انگلیسی	تعریف
ATP	Adenosine triphosphate	ادنوزین تری فسفات
ROS	Reactive oxygen species	گونه فعال اکسیژنی
NF-KB	Nuclear Factor -KB	فاکتور هسته ای تقویت کننده زنجیره سبک کاپا از لنفوسیت های B فعال
NADH	Nicotinamide adenine dinucleotide	نیکوتین امید ادنین دی نوکلئوتید
DOX	Doxorubicin	دکسوروبیسین
MDA	Malondialdehyde	مالون دی الدئید
TAS	Total Antioxidant serum	کل انتی اکسیدان سرمی
hs-CRP	High Sensitivity CRP	پروتئین واکنشی C با حساسیت بالا

Introduction

مقدمه:(ادامه)

سرطان مجموعه ای از بیماری هایی است که از تکثیر مهارنشده سلولها پدید می آید که عوامل مختلفی سبب خارج شدن سلولها از تکثیر طبیعی میشود از جمله آنها میتوان ب ژنتیک , عوامل محیطی,رادیکالهای آزاد و کاهش عوامل آنتی اکسیدانی و ..اشاره کرد.



شکل ۱- مکانیسم سرطان

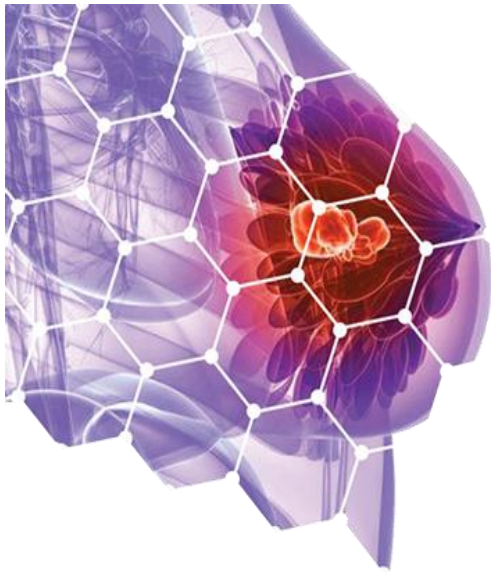
مقدمه: (ادامه)

سرطان و تکثیر نادرست سلولها در هر اندامی ممکن است اتفاق بیفتد .
سرطانها از هر نوعی که باشند همواره در حال پیشرفتند و به مراحل بالاتری میروند بنابراین تشخیص آنها اهمیت دارد.



مقدمه:(ادامه)

- سرطان سینه ب نوعی سرطان گفته میشود که ازبافت پستان آغاز میشود .
- هردونوع جنسیت به سرطان سینه مبتلا میشوند اما در زنان احتمال آن ۱۰۰ برابر بیشتر از مردان است
- میزان سرطان سینه طی چار دهه گذشته درکل جهان افزایش یافته است اما میزان مرگ ومیر ناشی از آن به علت پیشرفت در روشهای شناسایی و درمان رو به کاهش رفته است.



مقدمه: (ادامه)

در این مرحله، سرطان هنوز پخش نشده است و در بافت اولیه محدود است و اغلب قابل درمان کامل می‌باشد.

مرحله ۰

این مرحله سرطان بطور عمیق به بافت های اطراف خود نفوذ نکرده است. همین طور هنوز به غدد لنفاوی و نقاط دیگر بدن گسترش نیافته است.

مرحله ۱

این مرحله سرطان بطور عمیقی در بافت های کناری نفوذ کرده است و وارد غدد لنفاوی شده اما هنوز به سایر نقاط بدن گسترش نیافته است.

مرحله ۲ و ۳

این مرحله سرطان به سایر اعضا و نقاطی که با تومور فاصله ی زیادی دارند گسترش یافته که به این سرطان، سرطان پیشرفته یا متاستاتیک گفته می شود.

مرحله ۴

مراحل سرطان

مقدمه : (ادامه)

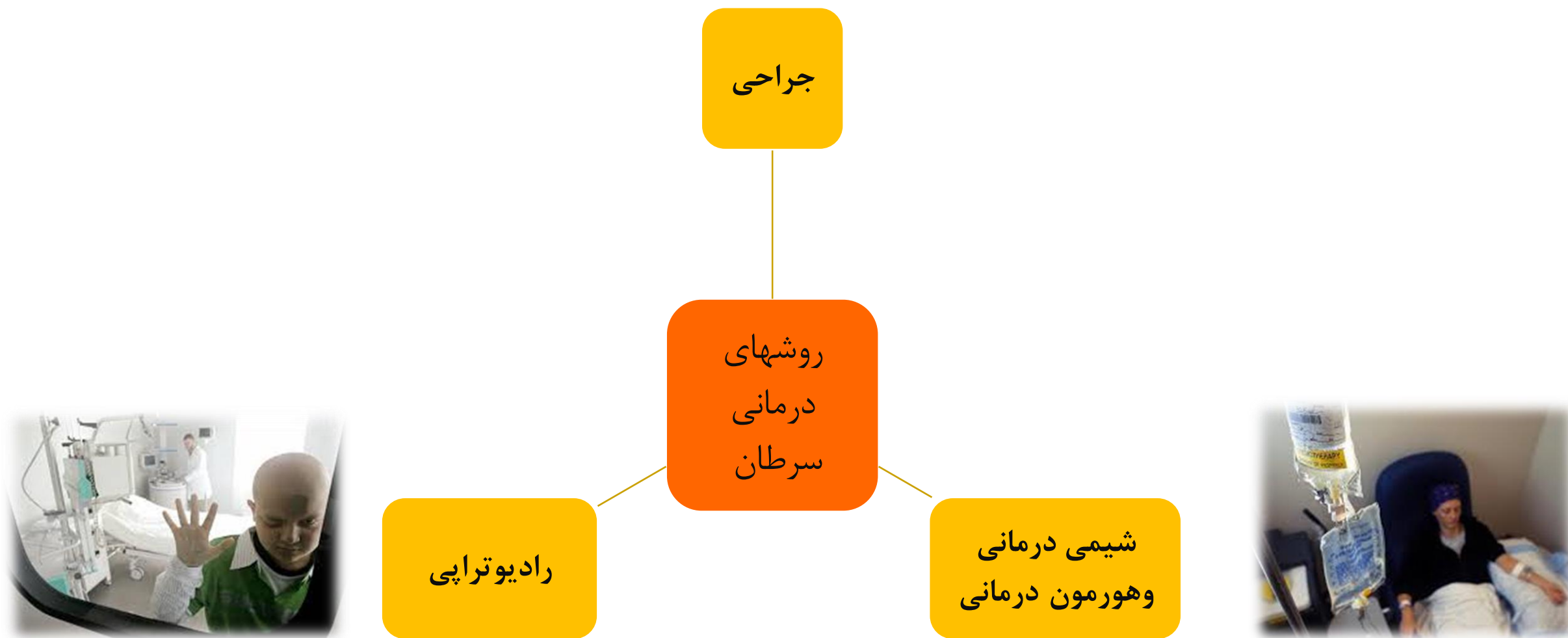
علایم آگاه کننده برای شناسایی سرطان سینه :



شکل ۳- علایم سرطان سینه

هرچه غربالگری های بهتری
انجام گیرد و شناسایی
سریعتر اتفاق بیفتد و از
ورود به مراحل پیشرفته
تر جلوگیری شود احتمال
بهبود افزایش میابد .

مقدمه: (ادامه)



شکل ۴- درمانهای سرطان

مقدمه: (ادامه)

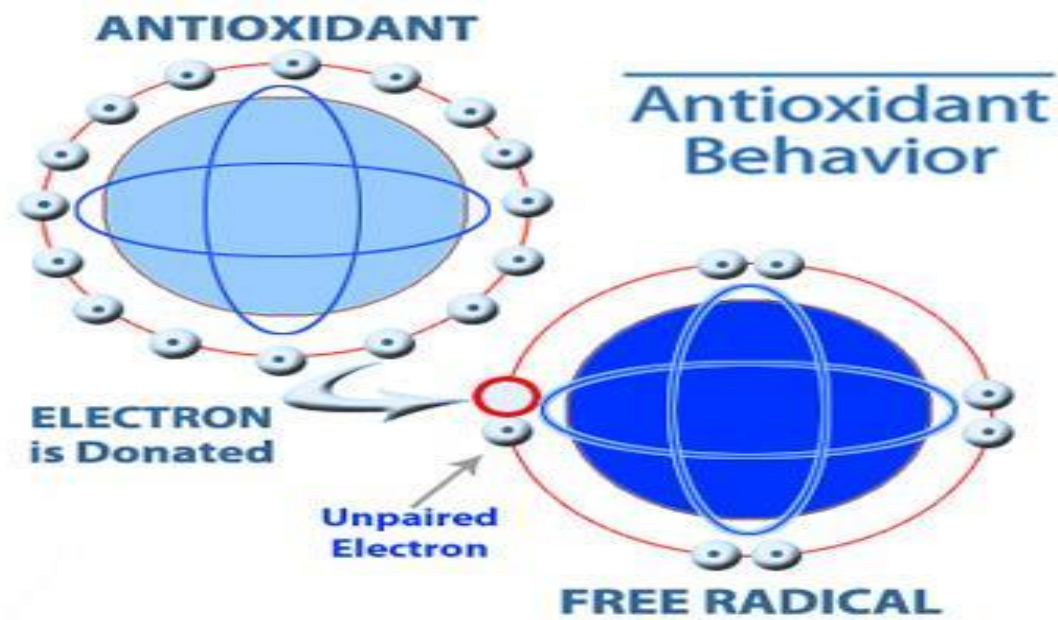
مکملیاری باانتهی اکسیدانه‌های مختلف یکی از راه‌های حمایتی و درمانی سرطان محسوب میشود که مکمل‌های مختلفی نظیر توکوفرول ، ویتامین ث و کوانزیم کیوتن را شامل میشود .



Q10



مقدمه: (ادامه)



شکل ۵- فعالیت انتی اکسیدان ها

مقدمه:(ادامه)

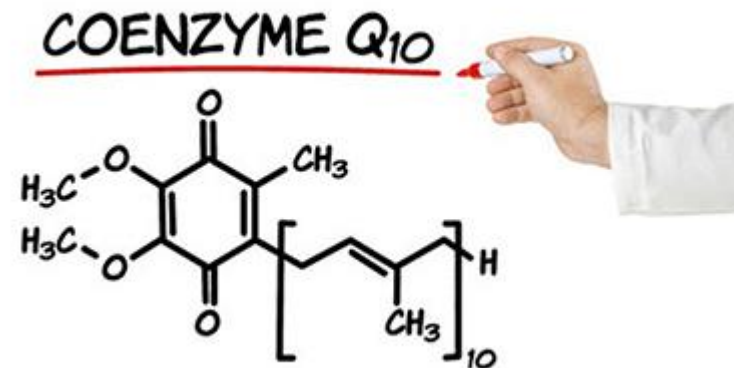
✓ CO q10 یک مکمل دارویی خاص برای درمان سرطان سینه است .

✓ CO q10 یک شبه ویتامین محلول در چربی است و در سیستم سلولی پستانداران و سیالات و بافت ها وارگانها است .

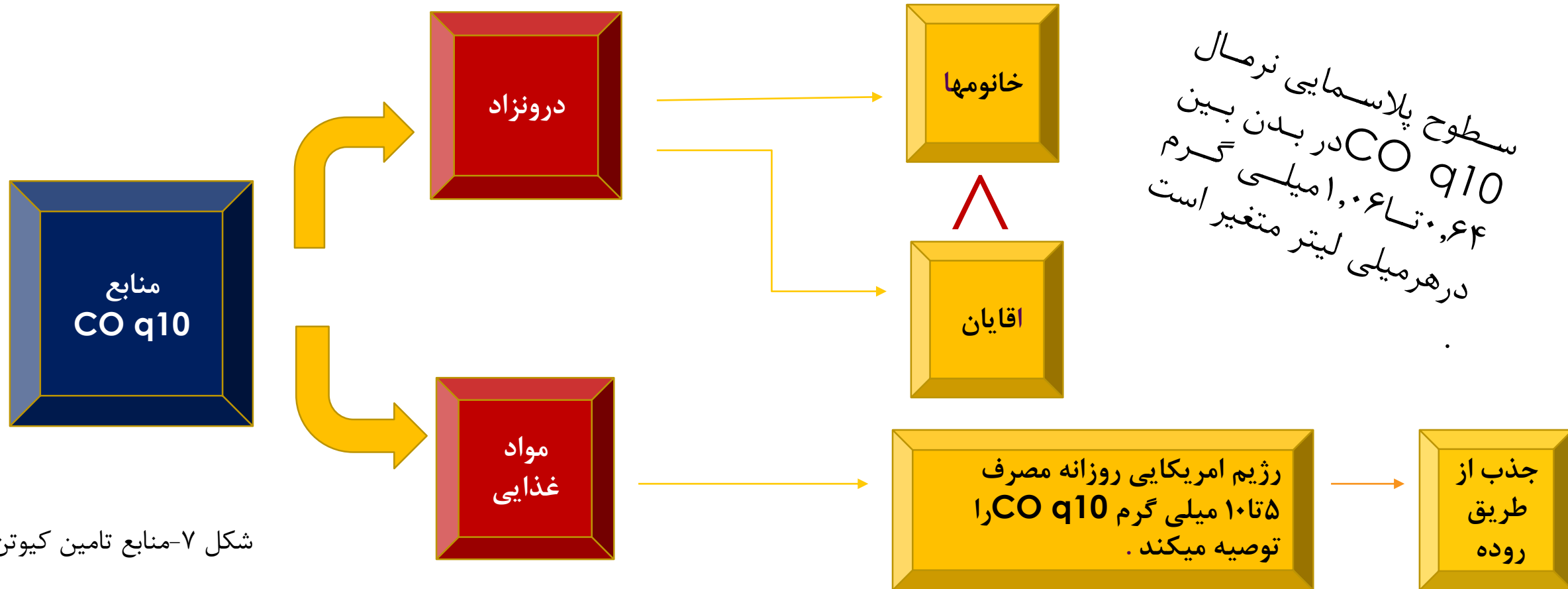
✓ بیشترین میزان این شبه ویتامین در سن ۲۰ تا ۲۵ سالگی است و میزان آن با افزایش سن, بیماری, استرس و رژیم ضعیف کاهش میابد .

"۲ و ۳- دی متوکسی ۵- متیل بنزوکوئینون"

حاضر در همه جا= Ubiquitous



مقدمه: (ادامه)



شکل ۷-منابع تامین کیوتن بدن

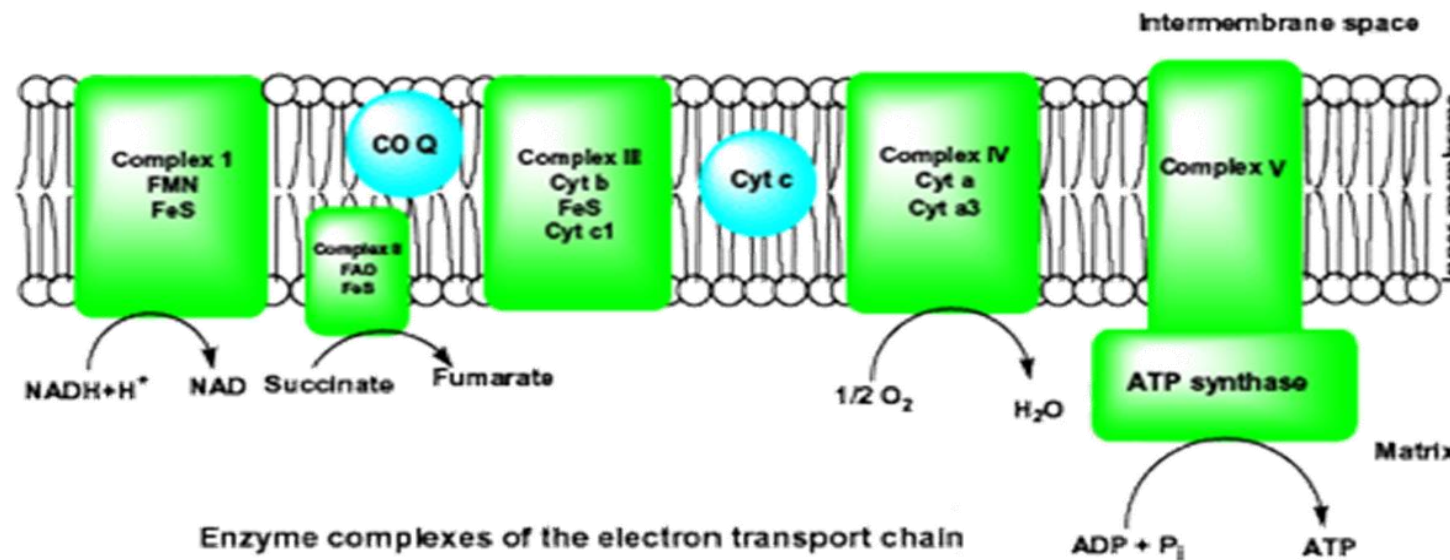
مقدمه: (ادامه)

• مواد غذایی حاوی **co q10**:



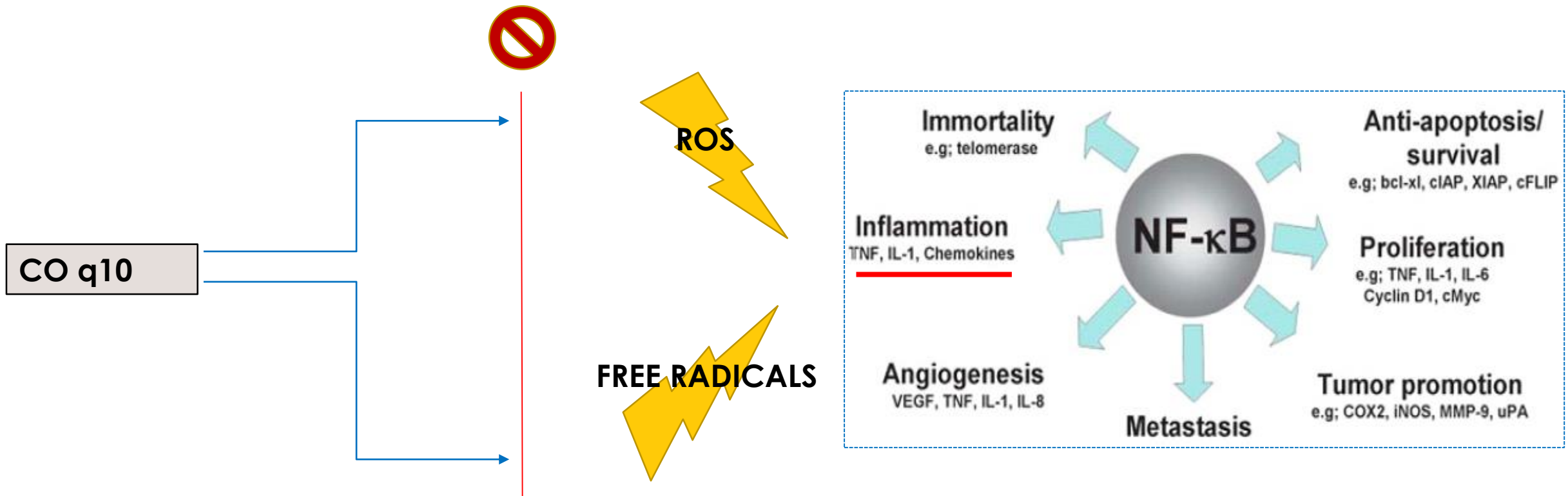
مقدمه:(ادامه)

- CO q10 در غشای داخلی میتوکندری واقع شده ونقشی اساسی را در تولید ATP درون یاخته ای با بکار رفتن بصورت پذیرنده الکترون درزنجیره انتقال الکترونی ایفا میکنددر نتیجه هرچه ارگانها فعالیت بیشتری داشته باشند میزان CO q10 آنها بیشتراست مانند کلیه ,قلب ,کبد و...



مقدمه:(ادامه)

یکی دیگر از مکانیسم اثر انتی اکسیدانی کوانزیم کیوتن علاوه بر شرکت در فسفرلاسیون اکسیداتیو جلوگیری از التهاب است .



شکل ۹- اثر کوانزیم کیوتن بر NF-KB

مقدمه:(ادامه)



مقدمه:(ادامه)

عوارض ناشی از مصرف دوز های بالا CO q10

سوزش قلب	سردرد	زود رنجی	سرگیجه	نور گریزی	درد فوق معدی	تهوع	بالارفتن انزیم های کبدی	بیخوابی	تحریک پوستی
-------------	-------	----------	--------	--------------	-----------------	------	-------------------------------	---------	----------------

مقدمه:(ادامه)

بافتهای مبتلا به سرطان دارای استرس اکسیداتیو بالاتر و پراکسیداسیون لیپیدی بالایی هستند.

CO q10 نقش مهمی در درمانهای کمکی طیف وسیعی از بیماریها از جمله سرطان دارد .

مصرف CO q10 میتواند ب تنهایی و یا همزمان با با درمانهای متعارف در بیماریهای مختلف باشد.

یکی از تواناییهای CO q10 علاوه بر موارد ذکر شده این است که میتواند عوارض ناشی از درمانهای متعارف و معمول را کاهش و کیفیت زندگی بیمار و امید ب زندگی در بیماران سرطانی را افزایش دهد .

Nutrition & Well Being Center

مقدمه:(ادامه)



شکل ۱۲- اثرات کوانزیم کیوتن

مقدمه: (ادامه)

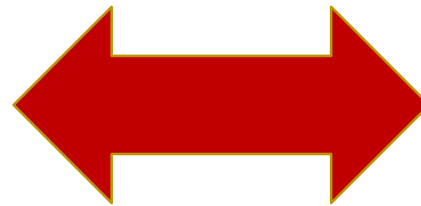
بیماری	مکانیسم	دوز مناسب
نارسایی احتقانی قلب	تولید ATP	۵۰-۱۵۰ میلی گرم در روز
ایست قلبی	کاهش دمای بدن از 34°C به 32°C	※-
بیماری عروق کرونر	کاهش فشاراکسیداتیو و افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی	-
آتروژنز	کاهش فشاراکسیداتیو و افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی	-
فشار خون	بهبود عملکرد اندوتلیال	۲۰۰ میلی گرم در روز
پارکینسون	ایجاد تمرکز بیشتر، افسردگی کمتر و تحریک پذیری کمتر	۱۲۰۰ میلی گرم در روز
هانتینگتون	ایجاد تمرکز بیشتر، افسردگی کمتر و تحریک پذیری کمتر	-
میگرن	کاهش فشاراکسیداتیو	۱۵۰-۳۰۰ میلی گرم در روز
بازسازی سلول‌های عصبی و سکنه مغزی	کاهش فشاراکسیداتیو و افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی	-
بهبود احساس خستگی ذهنی و عملکرد فیزیکی	تولید ATP	۳۰۰ میلی گرم در روز
سرطان‌های ریه، پروستات، لوزالمعده و روده بزرگ	کاهش فشاراکسیداتیو و افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی	-
سرطان پستان	کاهش فشاراکسیداتیو و افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی	۳۹۰ میلی گرم در روز
پیری	خواص آنتی اکسیدانی	-
ناباروری	افزایش تعداد و تحرک اسپرم	۲۰۰ میلی گرم در روز

مقدمه: (ادامه)

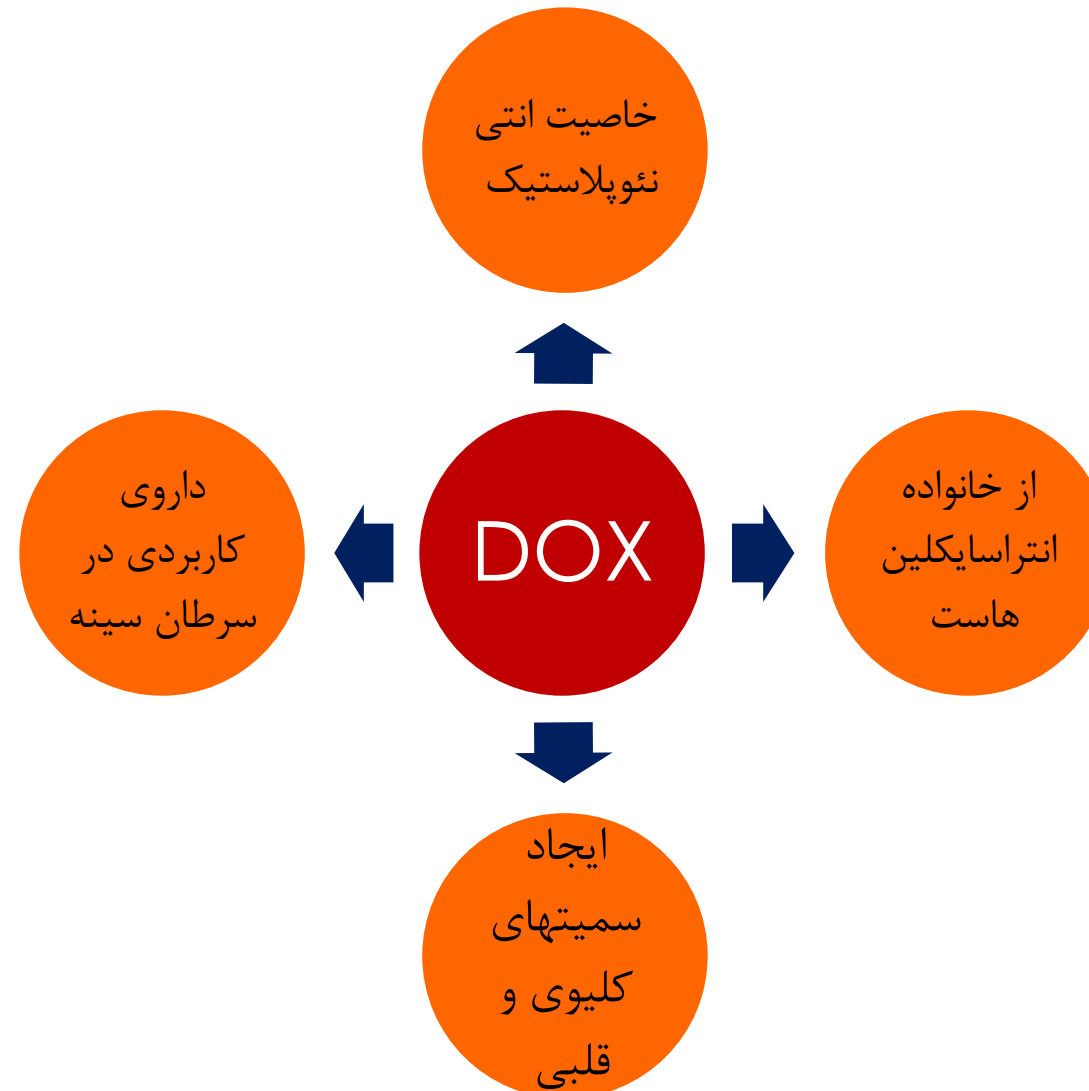
ایدز	جلوگیری از کاهش وزن و افزایش سیستم ایمنی بدن	-
دیابت	کاهش فشاراکسیداتیو و افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی	۲۰۰-۱۰۰ میلی گرم در روز
بیماری های ریوی	کاهش فشاراکسیداتیو و تولید ATP	-
پریودنتال	کاهش فشار اکسیداتیو	-
آرتریت روماتوئید	کاهش فشار اکسیداتیو	-
سندرم استفراغ تناوبی	کاهش فشار اکسیداتیو	-
زخم معده	کاهش میزان آسیب رادیکال های آزاد	-
آلرژی	کاهش فشار اکسیداتیو و افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی	-
بیماری های کبدی	کاهش فشار اکسیداتیو	-
بیماری های التهابی روده	کاهش فشار اکسیداتیو	-
نارسایی مزمن کلیه	کاهش فشار اکسیداتیو	-
دیستروفی عضلانی	کاهش فشار اکسیداتیو و تولید ATP	۱۰۰ میلی گرم در روز
افزایش طول عمر	کاهش فشار اکسیداتیو و افزایش فعالیت آنتی اکسیدانی	-
چاقی	کاهش فشار اکسیداتیو	۱۰۰ میلی گرم در روز

مقدمه:(ادامه)

- باتوجه به نقش های ذکر شده در اسلاید های قبل وتأثیرات مثبت روی بیماریهای مختلف محققین به ارتباط بین سرطان و عوارض ناشی از درمانهای آن با کوانزیم کیوتن پرداختند .

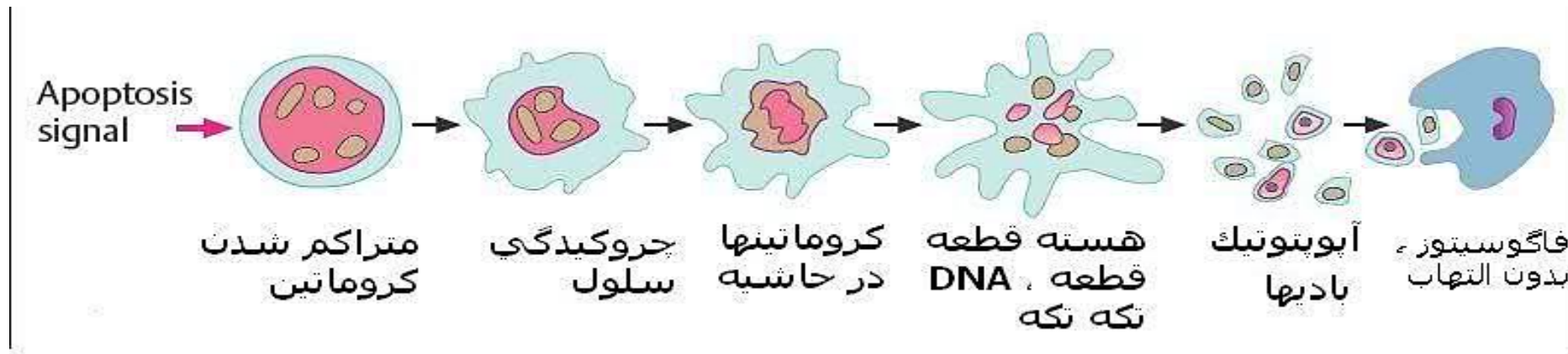


مقدمه: (ادامه)



مقدمه:(ادامه)

چگونگی عملکرد DOX در نابودی سلولهای سرطانی :
 دارو مورد نظر با استفاده از القاء آپوپتوز بر سلولها باعث نابودی سلولهای ناقص و جلوگیری از گسترش و رشد سلولهای ناقص میگردد .



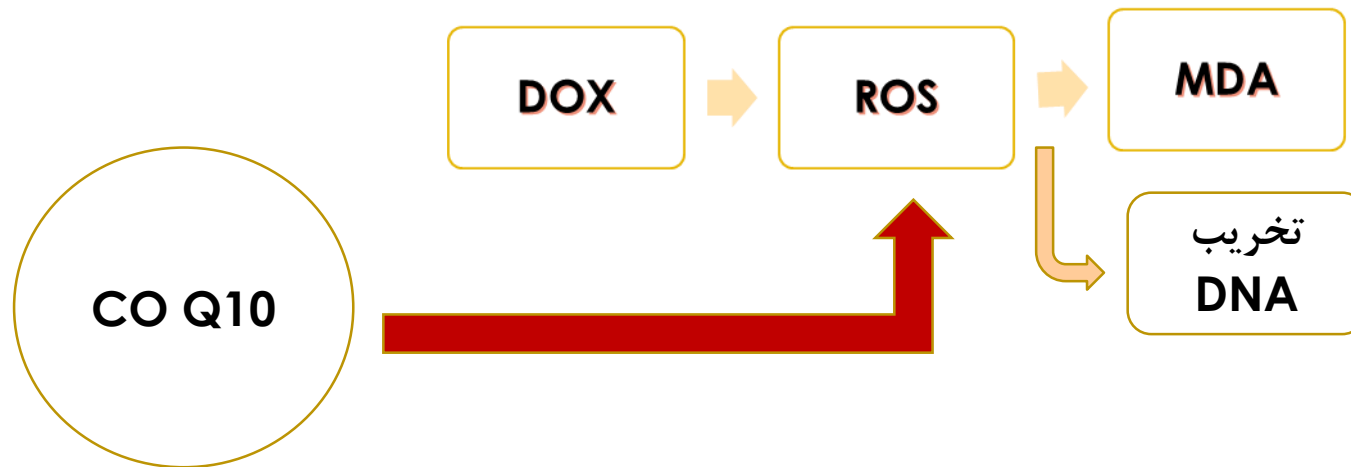
مقدمه:(ادامه)

- همانطور که ذکر شد DOX سبب سمیت قلبی میگردد. تصور بر این است که سمیت افتراقی ایجاد شده توسط داروی DOX در میوسیت های قلبی نسبت به سایر بافتها بخاطر فعل وانفعالات بین DOX وکوانزیم NADH میباشد.
- غشای داخلی میتوکندری های میوسیت قلبی شکل خاصی از NADH را داراست که که DOX را به شکل سمی ان میکاهد که در نتیجه ان غلظت های بیشتری از ROS نسبت به حالت طبیعی در سایر بافتها در سیتوزول میتوکندری سلولهای قلب پدید می آید .



مقدمه:(ادامه)

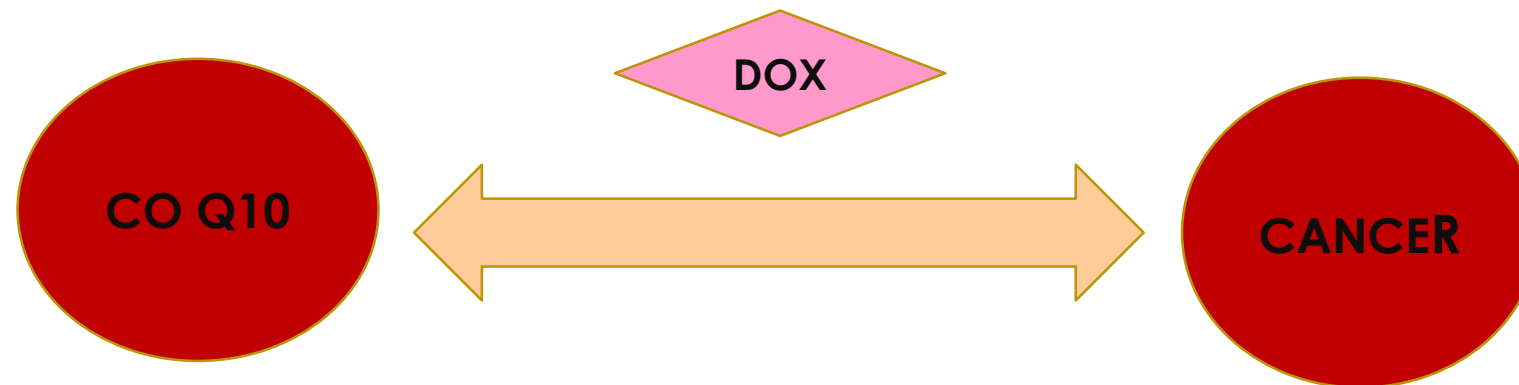
- سطوح انباشت بالا ROS باعث صدمات برگشت ناپذیری به DNA میتوکندری میشود که قابلیت احیا کنندگی اندامک را مسدود کرده و باعث آپوپتوز یا نکروزیس میوسیت قلبی میشود.
- تخریب میتوکندری میوسیت ها برجسته ترین یافته مربوط به کاردیو میوپاتی حاصل از دوکسوروبیسین است.
- غشای داخلی میتوکندریایی که حاوی کوانزیم q10 است به عنوان مانعی برای متابولیت های دوکسوروبیسینت پراکسیدانت بکار میرود.



شکل ۱۶-تاثیر کیوتن بر دارو DOX

مقدمه: (ادامه)

- CO q10 به علت اثرات ذکر شده در افراد مصرف کننده داروی DOX تجویز گردید به میزان دوز ۳۰۰ میلی گرم و روزی ۳ بار به مدت ۱۱ روز به طوریکه میزان آن در پلاسما حدود ۳۰۰ تا ۴۰۰ برابر افزایش یافت اما هیچ اثر سوئی بر روی بیماران نداشت و اثرات سوء ناشی از داروی DOX را مانند ضربان قلب، پراکسیداسیون چربی، صدمه میتوکندریایی القا شده و کاردیومیوپاتی را کاهش دهد و یا جلوگیری کند.

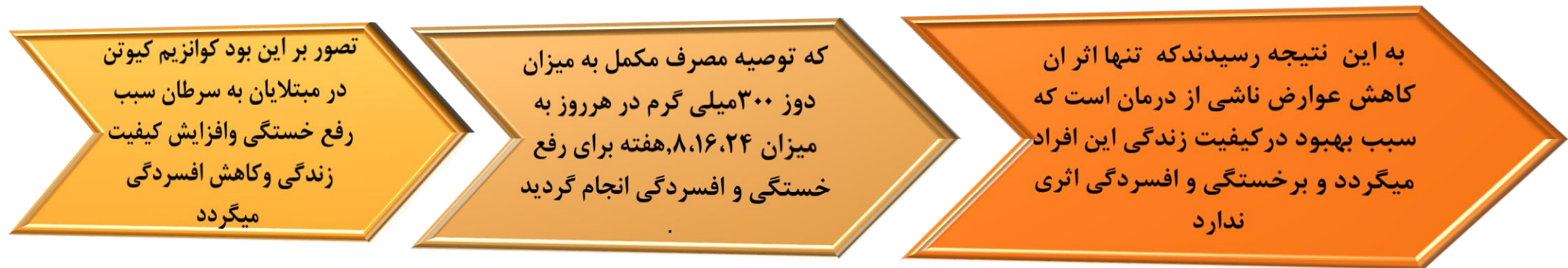


مقدمه: (ادامه)

- گروهی از بررسی ها به این مطلب اشاره دارد که افزایش میزان CO q10 خاصیت سمی دارو DOX را کاهش میدهد اما بررسی ها نشان میدهد که کوانزیم کیوتن فعالیت سیتوتوکسی DOX در سلولهای لوسمی را افزایش داده و بر سلولهای کارسینوما اثری ندارد .



مقدمه: (ادامه)



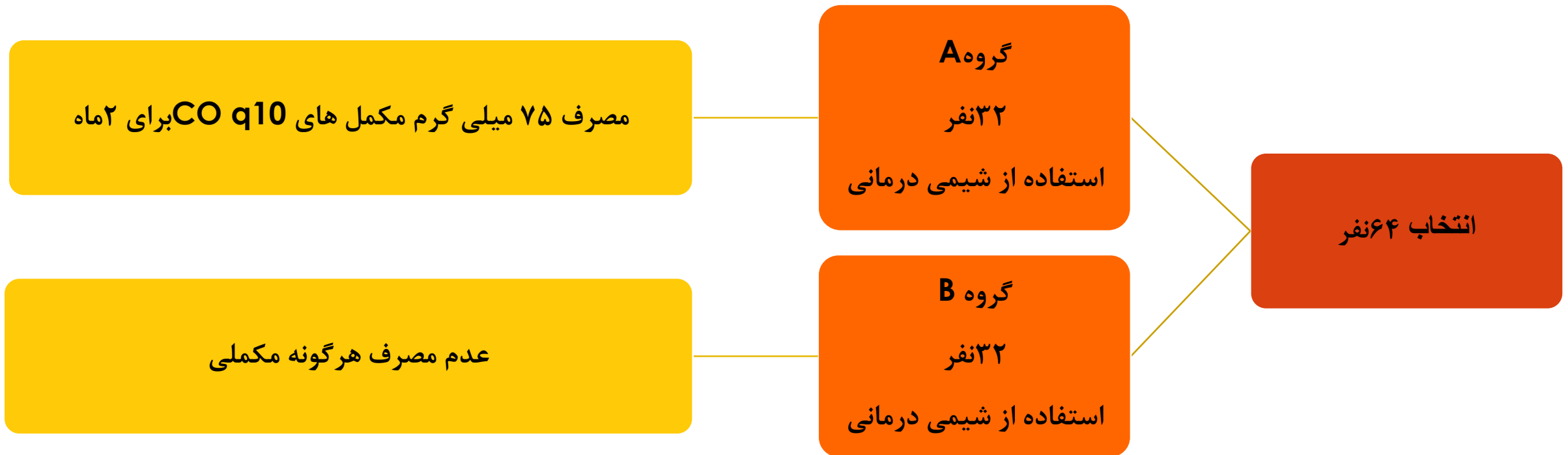
شکل ۱۷- اثر کوانزیم کیوتن در خستگی ناشی از سرطان

مکملیاری کوانزیم کیوتن در افرادی که نقص ذاتی در تولید کوانزیم کیوتن دارند تا حدودی سبب بهبود علائم خستگی میگردد .

نتیجہ



نتایج:



نتایج: (ادامه)

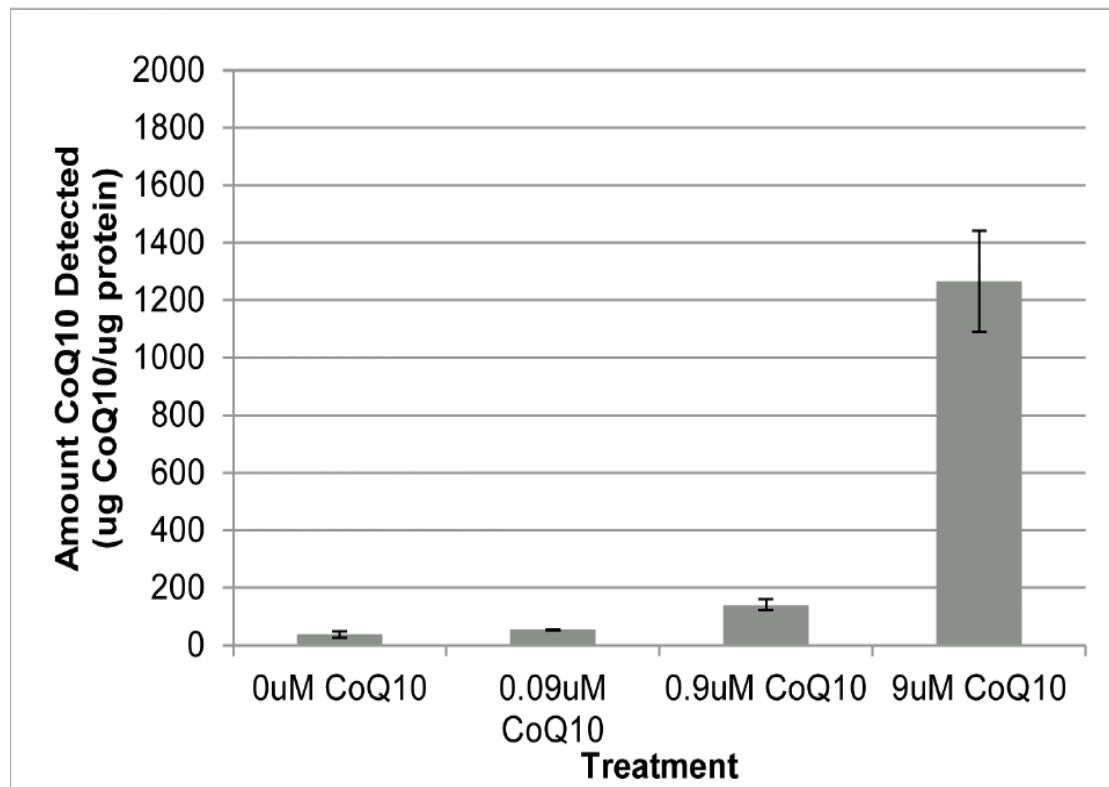
گروه B بعد شیمی درمانی	گروه A بعد تزریق و شیمی درمانی	هر دو گروه قبل تزریق	
P= ۰,۰۵	کاهش بیشتر میزان کوانزیم کیوتن	افزایش کوانزیم کیوتن بصورت قابل ملاحظه	در هر دو گروه کاهش را داشتیم CO Q10
بصورت قابل ملاحظه بین دو گروه تغییر کرد	ثابت میماند یا رو افزایش میگذارد	بعد تزریق کاهش یافت	در هر دو گروه افزایش یافت MDA
بصورت قابل ملاحظه بین دو گروه تغییر کرد	همچنان کاهش یافت	شروع به افزایش کرد	در هر دو گروه کاهش یافت TAS

نتایج: (ادامه)

- کشت سلولهای سرطانی در محیط کشت در حضور DOX و CO q10 و بررسی کلنی ورشد سلولها .

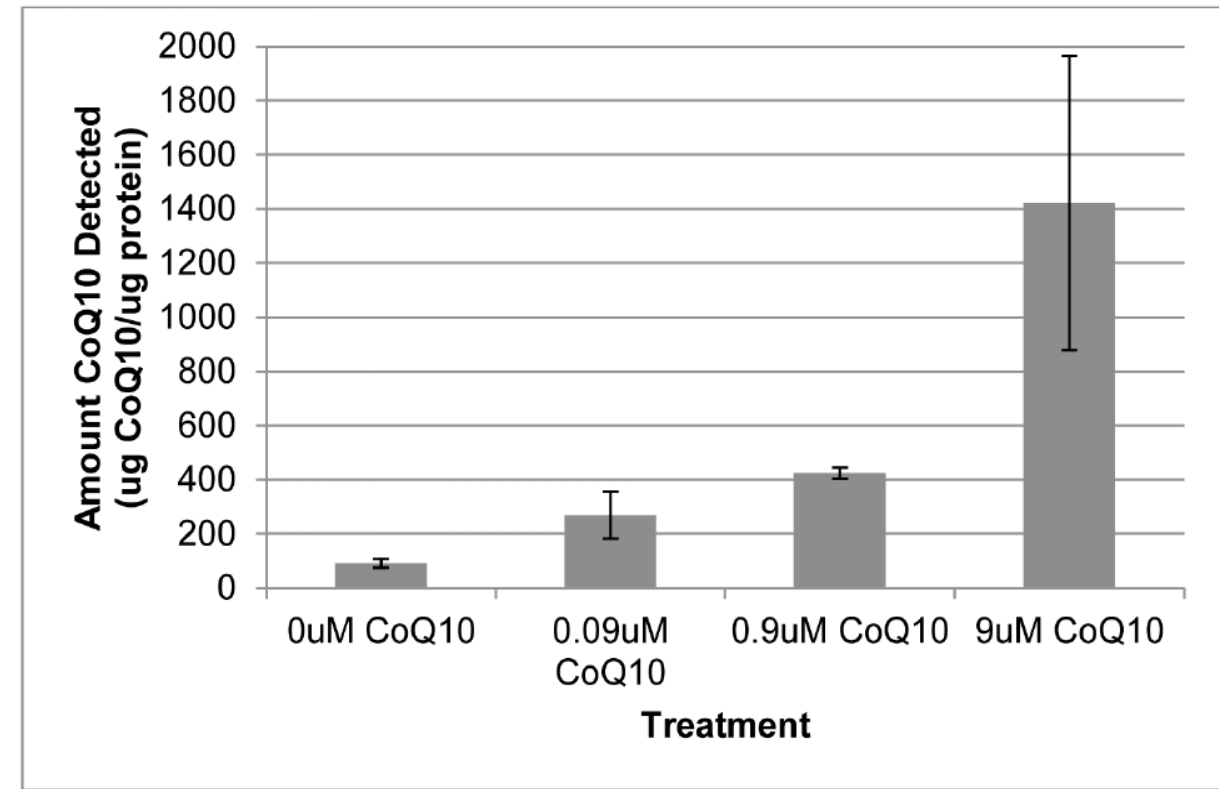
نتایج: (ادامه)

A **MDA-MB-468 Cell Line**
whole cell



شکل-۱۹

B **BT549 Cell Line**
whole cell



شکل-۲۰

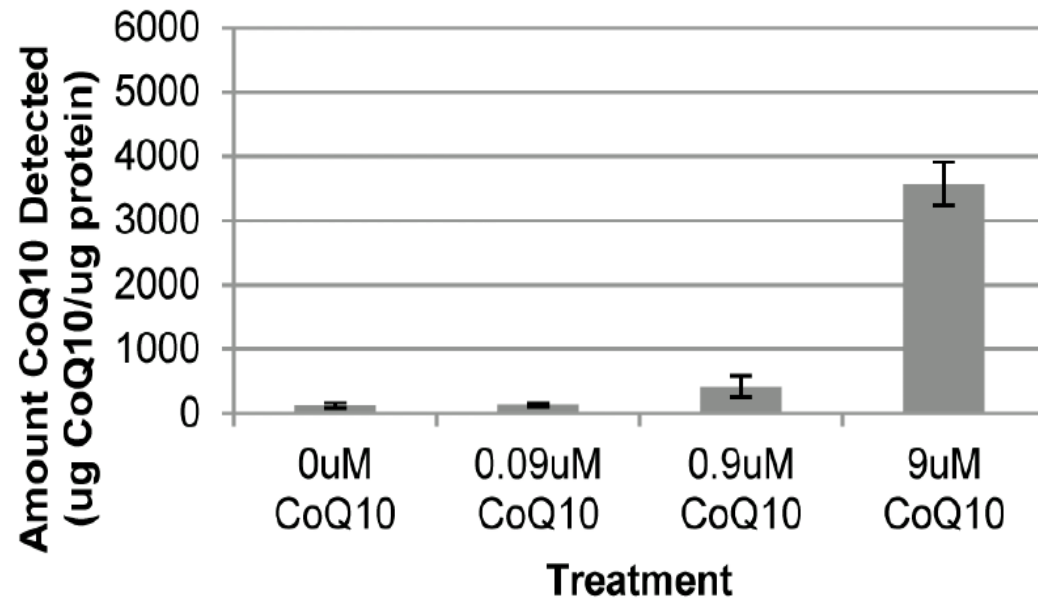
نتایج: (ادامه)

A

MDA-MB-468 Cell Line

mitochondrial fraction

CoQ10 alone



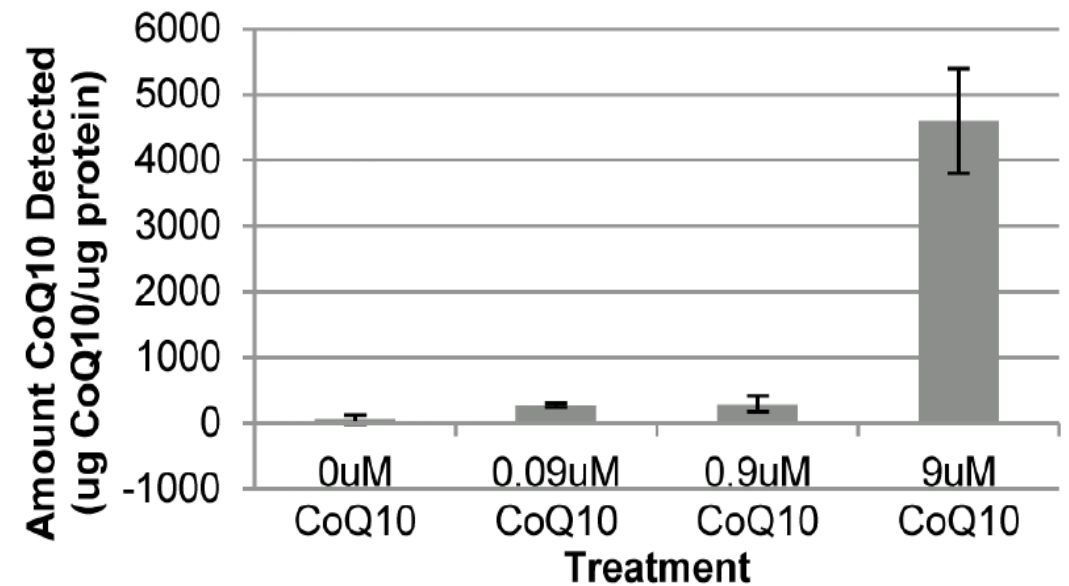
شکل-۲۱

B

BT549 Cell Line

mitochondrial fraction

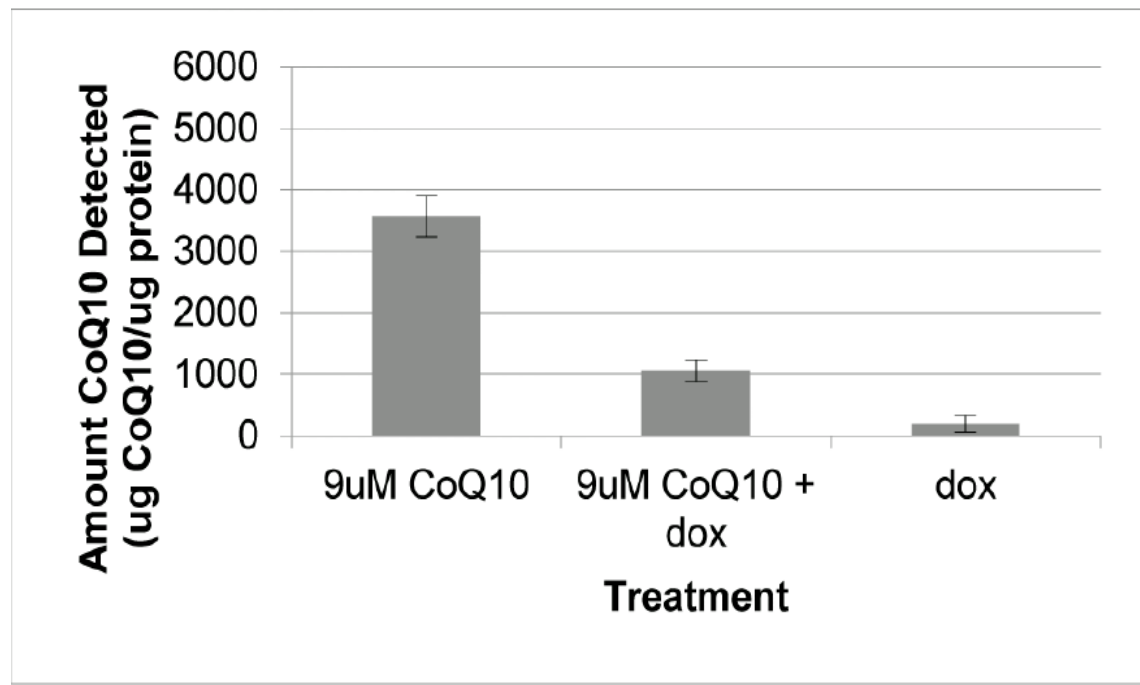
CoQ10 alone



شکل-۲۲

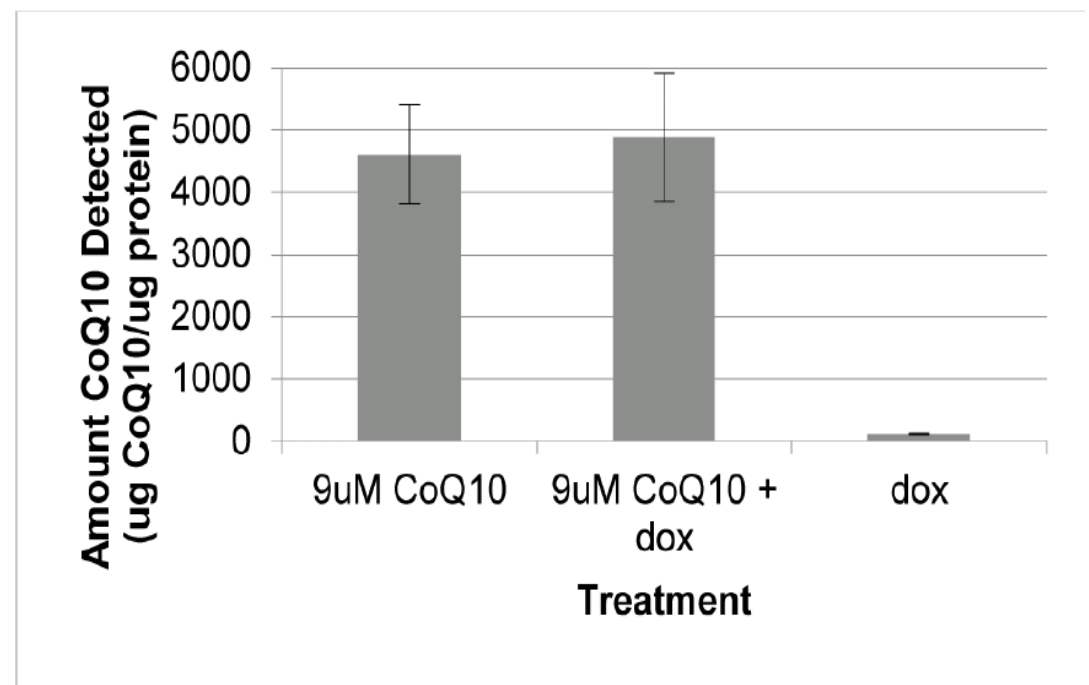
نتایج: (ادامه)

C **MDA-MB-468 Cell Line**
mitochondrial fraction
Dox + CoQ10



شکل-٢٣

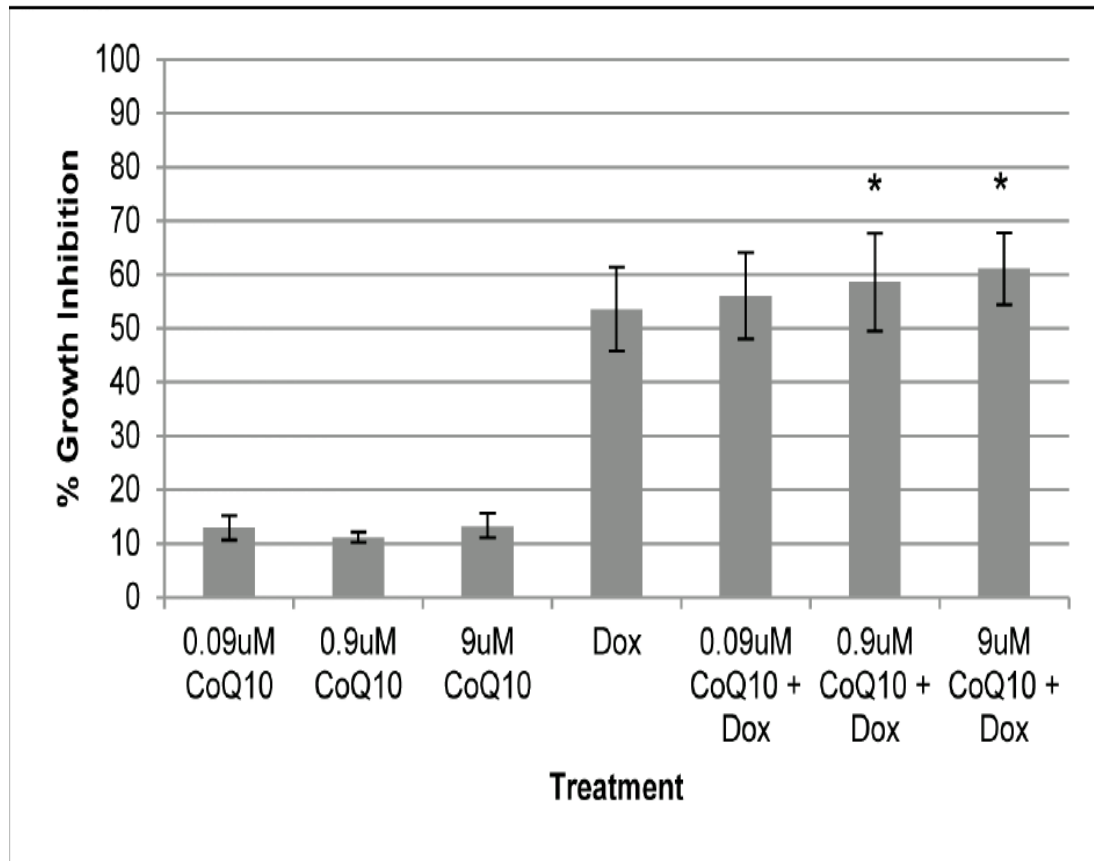
D **BT549 Cell Line**
mitochondrial fraction
Dox + CoQ10



شکل-٢٤

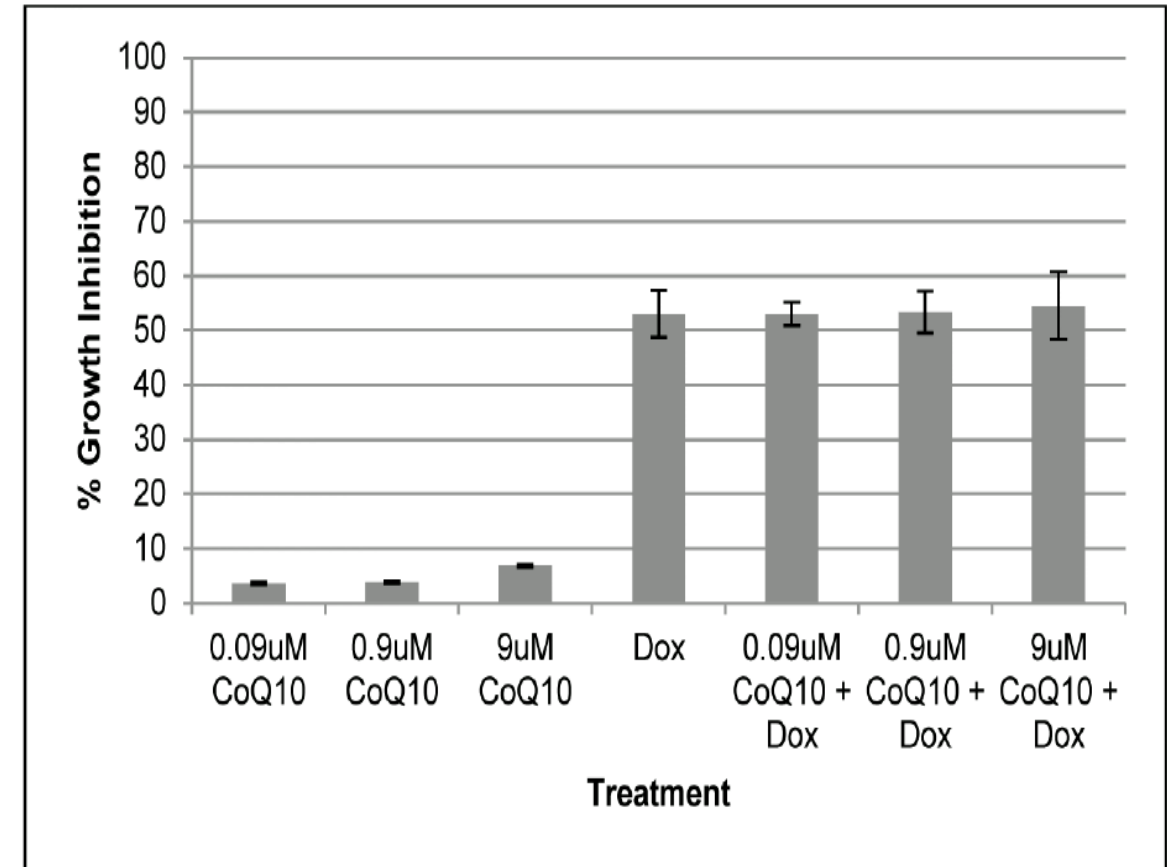
نتایج: (ادامه)

A MDA-MB-468 Cell Line



شکل-۲۵

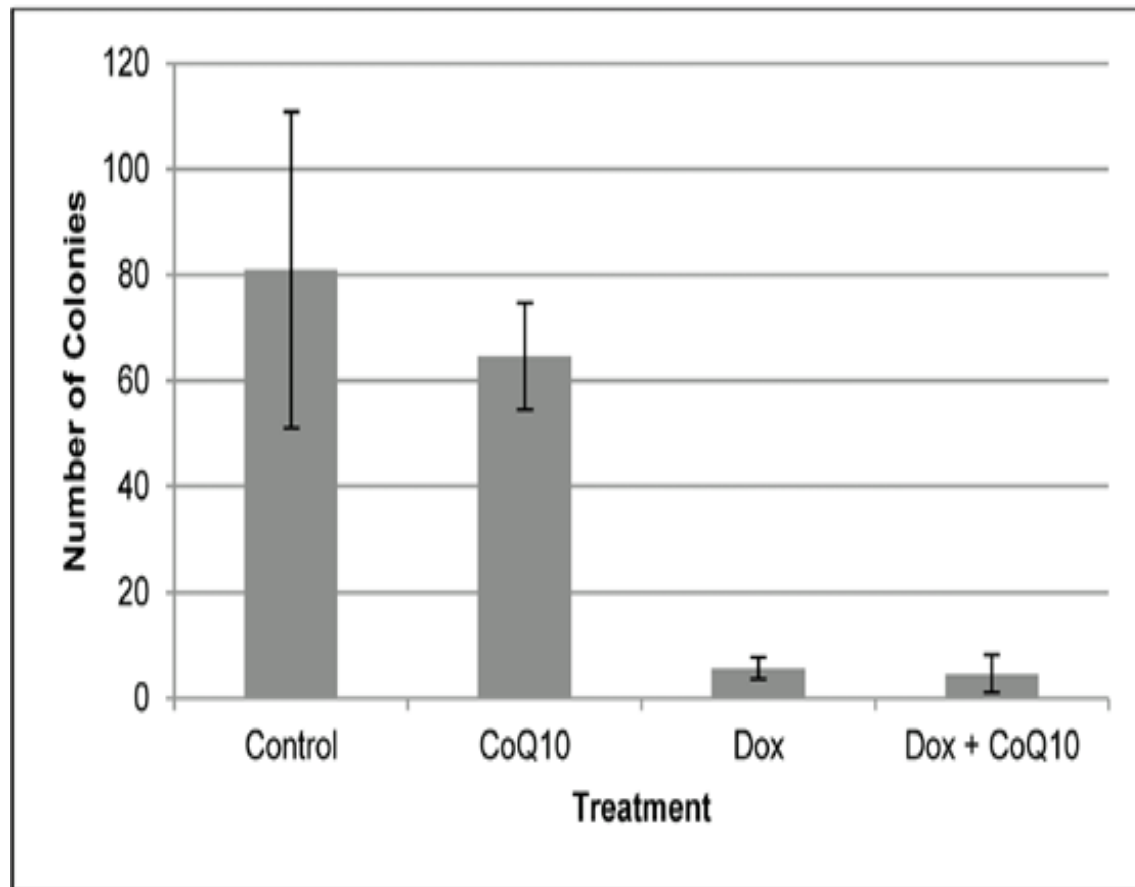
B BT549 Cell Line



شکل-۲۶

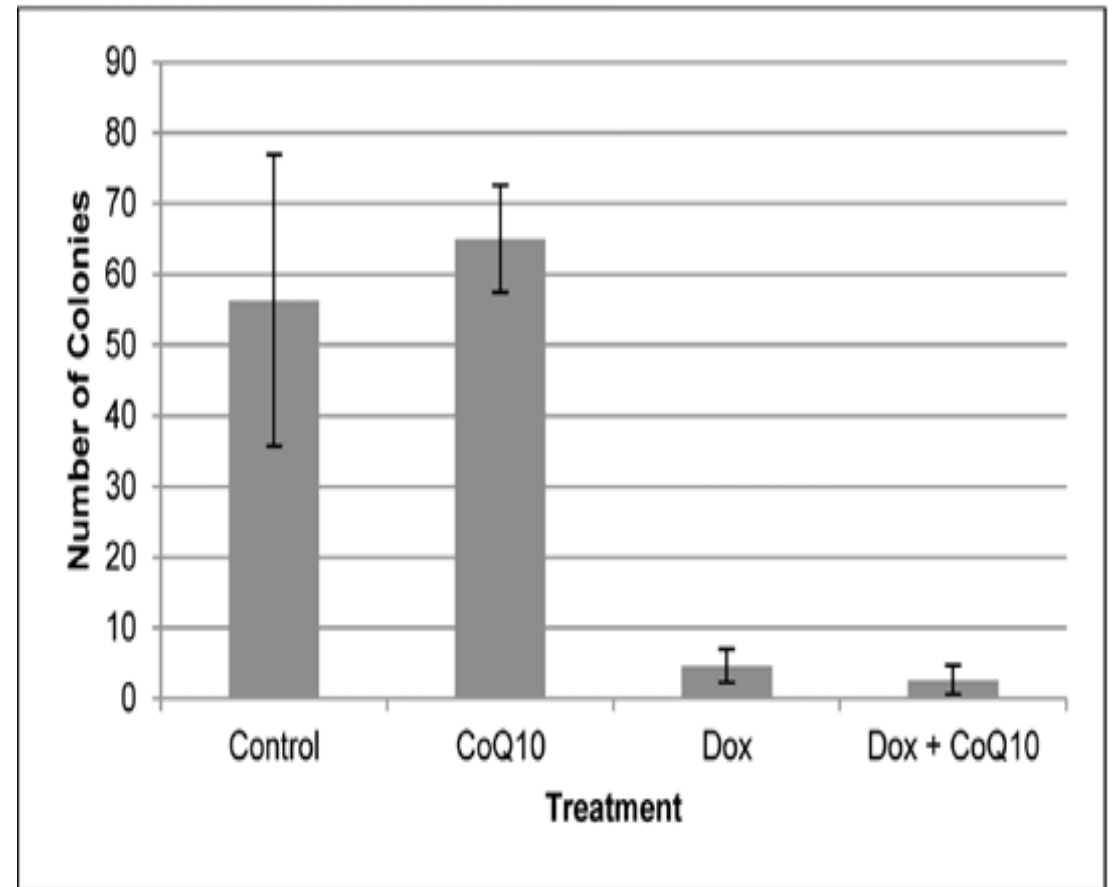
نتایج: (ادامه)

C MDA-MB-468 Cell Line



شکل-٢٧

D BT549 Cell Line



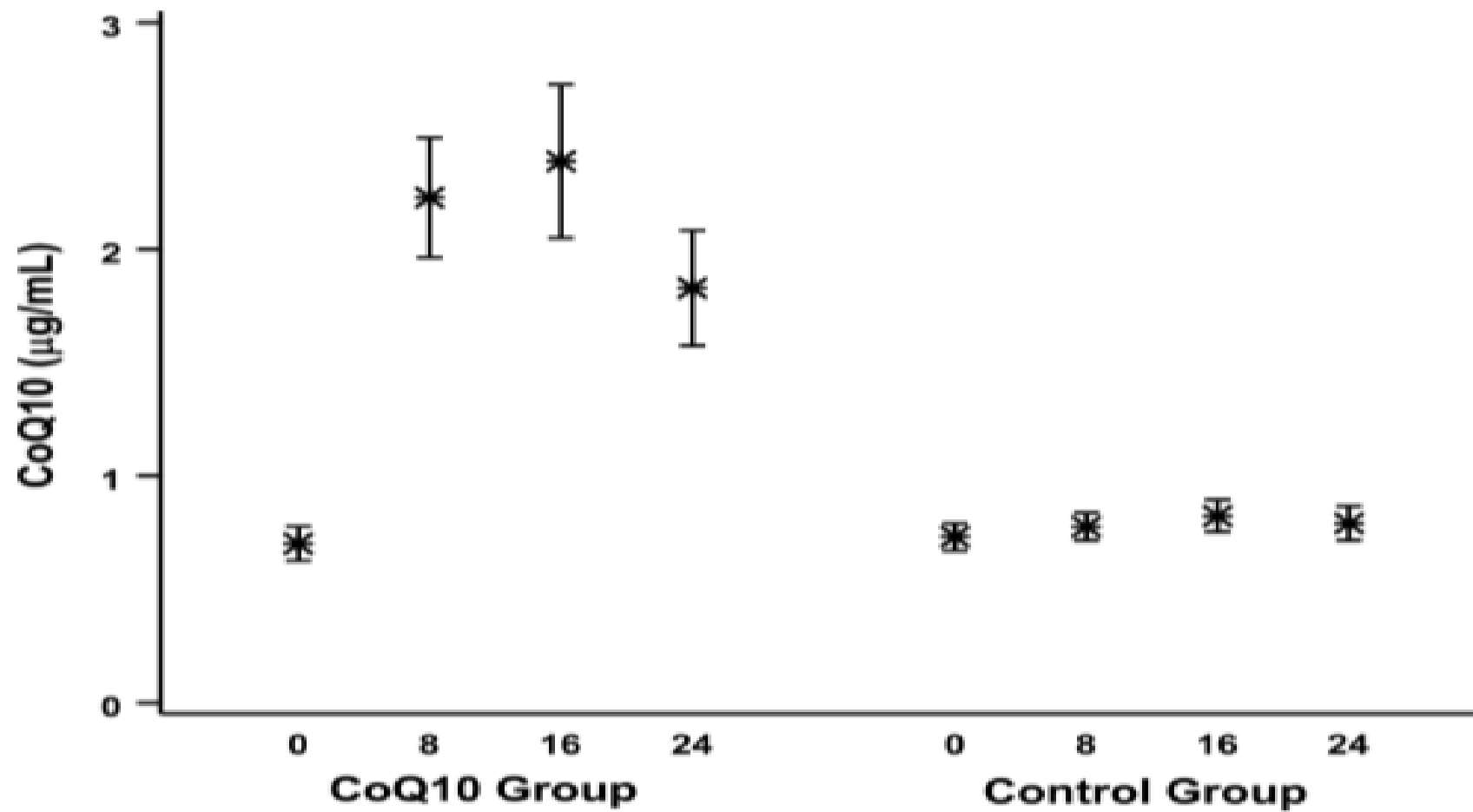
شکل-٢٨

نتایج: (ادامه)



توصیه مصرف مکمل کوانزیم کیوتن به میزان دوز ۳۰۰ میلی گرم در هرروز به میزان ۸،۱۶،۲۴ هفته برای رفع خستگی انجام گردید .

نتایج: (ادامه)



شکل-۲۹

نتائج: (ادامه)

Fatigue Measures: Least Squares Means (Standard-Error)^a

Outcome	Baseline	8 Weeks	16 Weeks	24 Weeks	<i>P</i> Values ^b	
					Overall	24 Weeks
<u>POMS-F score</u>						
CoQ10	5.61 (0.45)	9.92 (0.67)	8.68 (0.71)	7.08 (0.71)		
Control	5.61 (0.45)	9.24 (0.70)	8.70 (0.74)	8.24 (0.79)		
Group difference	—	0.68 (0.93)	−0.02 (0.99)	−1.17 (1.03)	.473	.257
<u>FACIT-F score</u>						
CoQ10	40.0 (0.72)	33.7 (1.05)	34.7 (1.11)	37.6 (1.13)		
Control	40.0 (0.72)	34.9 (1.10)	36.6 (1.16)	37.6 (1.23)		
Group difference	—	−1.27 (1.43)	−1.91 (1.51)	0.07 (1.58)	.529	.965
<u>LASA-Fatigue score</u>						
CoQ10	2.44 (0.16)	3.92 (0.24)	3.96 (0.25)	3.08 (0.26)		
Control	2.44 (0.16)	4.12 (0.25)	3.69 (0.26)	3.48 (0.28)		
Group difference	—	−0.21 (0.33)	0.27 (0.35)	−0.41 (0.37)	.404	.267

نتایج: (ادامه)

Quality of Life and Depression, LS Means (SE)^a

Outcome	Baseline	8 Weeks	16 Weeks	24 Weeks	<i>P</i> Values ^b	
					Overall	24 Weeks
<u>Fact-B score</u>					.764	.577
CoQ10	111.3 (1.29)	105.0 (1.67)	108.3 (1.85)	111.9 (1.92)		
Placebo	111.3 (1.29)	105.2 (1.73)	106.2 (1.89)	110.4 (2.07)		
Group difference	—	−0.16 (1.98)	2.10 (2.36)	1.46 (2.61)		
<u>CES-D score</u>					.697	.632
CoQ10	12.0 (0.65)	13.0 (0.89)	11.6 (0.96)	11.6 (1.02)		
Placebo	12.0 (0.65)	13.0 (0.93)	13.0 (1.01)	12.3 (1.11)		
Group difference	—	−0.05 (1.15)	−1.42 (1.28)	−0.69 (1.45)		

آ

بحث:

- سمیت قلبی ناشی از DOX نگرانی مهمی در مراقبت از بیماران مبتلا به سرطان پستان است.
- درمان های موثر برای جلوگیری از این سمیت قلبی لازم است و اثرات ضد تومور DOX مورد نیاز است.
- کوانزیم کیوتن توانایی خنثی کردن متابولیت های دوکسوروبیسین را بدون کاهش اثرات سمی آن برای سلول های سرطانی دارد .
- نقاط قوت این کار شامل تخصص و توانایی ما برای اندازه گیری و تأیید تحویل وابسته به دوز CoQ10 به میتوکندری سلول های سرطان پستان می باشد.



بحث: (ادامه)

- مطالعه جدی برای بررسی اثر طولانی مدت استفاده از بسیاری از مکمل های انتی اکسیدانی و CO q10 انجام نگرفته است .
- با توجه به هزینه بالای انجام آزمایشات بالینی طولانی مدت، همراه با یافته های اخیر اثر آنها در پیشگیری و یا بهبود و کمک به درمان سرطان نیاز به روش های کارآمد برای شناسایی، نمایش و آزمایش مکمل های غذایی داریم که ممکن است مفید باشد. مدل های پیش از مواجهه، مانند آنچه که در اینجا ارائه شده است، می توانند برای نشان دادن کارآیی عوامل منفی برای سود و زیان بالقوه استفاده شوند.

بحث:(ادامه)

- هدف اولیه این آزمایش بررسی تعیین تاثیرمکمل CO q10برخستگی گزارش داده شده ناشی ازسرطان بود .
- اما با توجه به آزمایشات انجام شده مشخص گردید افزایش سه برابری میزان CO q10هیچ تفاوتی را در خستگی بیماران ایجاد نمیکند .
- البته در افرادی که از ابتدا خود بخود دچار کمبود قابل ملاحظه CO q10بودند تا مقداری اثر گذار بود اما مصرف آن به منظور کاهش خستگی بصورت معنا دار پاسخی را نداد .
- اما به علت اینکه تمامی زنان مبتلا به سرطان به علت شیمی درمانی دچار کمبود این شبه پروتئین شده اند توصیه مصرف آن را داریم .
- بعلاوه مصرف آن عوارض ناشی از پرتو درمانی و شیمی درمانی را میکاهد .

بحث:(ادامه)

مطالعه مشابه انجام شده در ارتباط خستگی و مکملیاری کیوتن	محققین	سال	نتیجه
بررسی اثر مدافینیل بر خستگی مرتبط با سرطان در ۶۳۱ بیمار مبتلا به شیمی درمانی	-Jean Pierre P ET AL	۲۰۱۰	مکملیاری کوانزیم کیوتن تاثیری بر خستگی ندارد
ارزیابی ایمنی کوانزیم کیوتن در افراد سالم	Ikematsu ET AL H	۲۰۰۶	مصرف دوز های مختلف حتی افزایش صددرصدی میزان کوانزیم کیوتن در بدن تاثیری بر خستگی نداشت

بحث: (ادامه)

تأثیر مکملیاری کیوتن در عوارض شیمی درمانی	محققین	سال	نتایج
استفاده از مکمل آنتی اکسیدان بعد از تشخیص سرطان پستان و مرگ و میر در گروه هموفیلی.	Greenlee. H ET AL	۲۰۱۱	بسیاری از بیماران از مکمل های آنتی اکسیدان استفاده می کنند با امید کاهش عوارض جانبی درمان و جلوگیری از عود، اما اثر طولانی مدت این استفاده برای بسیاری از ترکیبات مکمل و درمان به طور جدی مورد مطالعه قرار نگرفته است .
استفاده از مکمل های آنتی اکسیدان در درمان سرطان پستان.	Greenlee. H ET AL	۲۰۰۹	مصرف مکملهای کوانزیم کیوتن به علت القاء خاصیت آنتی اکسیدانی در افراد مبتلا به سرطان سبب کاهش عوارض دارویی و به علاوه افزایش سطح آنتی اکسیدانی گردید .

منابع



منابع:

- ١- Zayneb A. Mohammed et al/ The role of coenzyme Q10 in breast cancer/J Pharm Biomed Sci /2016
- 2-Glenn J. Lesser et al/ A Randomized Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Oral Coenzyme Q10 to Relieve Self-Reported Treatment Related Fatigue in Newly Diagnosed Patients with Breast Cancer /J Support Oncol . Author manuscript/2012
- 3-Heather Greenlee et al/ Effect of Coenzyme Q10 on Doxorubicin Cytotoxicity in Breast Cancer Cell Cultures /2013.
- 4-Megan Mathews et al/The effects of coenzyme Q10 on women with breast cancer: a systematic review protocol / JBI Database of Systematic Reviews & Implementation Report /2014.

به پایان
آمد این
دفتر
حکایت
همچنان
باقیست



با تشکر از حسن توجه شما