

هپاتیت‌های C و B در گیرندگان فاکتورهای خونی مبتلا به تالاسمی و هموفیلی

دکتر حمید کلانتری^۱، دکتر احمد میرزاباقی^۲، مجتبی اکبری^۳، مریم کلانتری^۴، دکتر زهرا شهشهان^۵

خلاصه

مقدمه: این مطالعه به منظور بررسی شیوع هپاتیت C، هپاتیت B و ویروس نقص ایمنی انسانی (HIV) در بین بیماران مبتلا به تالاسمی و هموفیلی انجام شد.

روش‌ها: این مطالعه‌ی توصیفی از مهر ماه ۱۳۸۹ تا آذرماه ۱۳۸۷ در اصفهان، ایران، انجام شد و ۱۱۶۰ بیمار مبتلا به تالاسمی و هموفیلی مورد بررسی قرار گرفتند. برای کلیه‌ی بیماران آنتی‌زن هپاتیت B (HBs Ag) Hepatitis B antigen) و آنتی‌بادی‌های ضد هپاتیت C (Anti hepatitis C antibody) و ویروس نقص ایمنی انسانی (Anti HIV Ab) Anti human immunodeficiency virus antibody (Anti HCV Ab) مثبت بودند تعیین ژنوتیپ نیز انجام شد. در بیمارانی که از نظر HCV مثبت بودند تعیین ژنوتیپ نیز انجام شد.

یافته‌ها: مرد و ۳۳۸ زن، با متوسط سنی $۱۱/۵ \pm ۲/۲$ سال مورد بررسی قرار گرفتند. از این تعداد ۵۴۵ نفر مبتلا به تالاسمی و ۶۱۵ نفر مبتلا به هموفیلی بودند. در گروه بیماران هموفیلی ۵۰۵ نفر (۸۲/۱ درصد) مبتلا به هپاتیت مزمن بودند که از آن‌ها Anti HCV Ab مثبت و ۱۰ نفر (۲ درصد) HBSAg مثبت بودند. ۵۶ نفر (۱۱ درصد) در گروه تالاسمی هپاتیت مزمن داشتند که از بین آن‌ها ۵۰ نفر (۸۹/۲ درصد) دارای Anti HCV Ab مثبت و ۶ نفر (۱۰/۸ درصد) دارای Ag HBS مثبت بودند. هیچ کدام از بیماران تالاسمی و هموفیلی مبتلا به HIV نبودند. ژنوتیپ یک شایع‌ترین ژنوتیپ در بیماران مبتلا به HCV بود.

نتیجه‌گیری: مهم‌ترین ویروس در بیماران دارای انتقال متعدد خون و فرآورده‌های خونی بود. اقدامات انجام شده در خصوص بیش‌گیری از هپاتیت B و ارتقای سلامت خون و فرآورده‌های حاصل از آن از نظر این ویروس موفقیت‌آمیز بوده است. سابقه‌ی هپاتیت در خانواده از عوامل خطر مهم در بین بیماران بود.

وازگان کلیدی: گیرندگان فاکتورهای خونی، تالاسمی، هموفیلی.

افزایش سلامت محصولات خونی در کشورهای توسعه یافته گردیده است (۱-۳).

تفاوت قابل توجهی در این زمینه بین کشورهای توسعه یافته و کشورهای در حال توسعه وجود دارد که علل آن پیچیده و وابسته به عوامل متعددی مانند زیر ساخت‌ها، فرهنگ و اعتقادات، منابع مالی و انسانی، ساختارهای قانونی و اجتماعی می‌باشد (۴). در برخی

مقدمه

شناخت عفونت‌های منتقل شده از طریق انتقال خون و فرآورده‌های خونی، شناسایی عوامل بیماری‌زا این بیماری‌ها و پیشرفت فناوری شناسایی این عوامل در خون اهدا کنندگان و همچنین گیرندگان سبب شناسایی زودرس این عوامل بیماری‌زا در خون و اعمال محدودیت در اهدا کنندگان شده، در نهایت منجر به

* این مقاله هامل پایان‌نامه‌ی دستیار تخصصی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان است.

^۱ دانشیار، گروه گوارش، مرکز تحقیقات کبد، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ اپیدمیولوژیست، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ مهندس معماری، دانشگاه آزاد اسلامی واحد خوراسگان، باشگاه پژوهشگران جوان، اصفهان، ایران.

^۵ دانشیار، گروه زنان و زایمان، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

نویسنده‌ی مسؤول: دکتر زهرا شهشهان

اصفهان انجام گردید. ۱۱۶۰ بیمار که مبتلا به بتا تالاسمی مژاور (۵۴۵ نفر) و هموفیلی (۶۱۵ نفر) بودند، وارد مطالعه شدند. در ابتدا مطالعه و اهداف آن توسط افراد آموزش دیده برای بیماران روشن گردید و سپس فرم رضایت‌نامه تکمیل گردید. در مرحله‌ی بعد پرسشنامه‌ای شامل اطلاعات فردی، اطلاعات مربوط به نوع بیماری، و اطلاعات مربوط به عوامل خطر بیماری تکمیل گردید. در مرحله‌ی بعد از بیماران نمونه‌ی خون گرفته شد و سرم حاصله در دمای ۲۰-۷۰ درجه‌ی سانتی‌گراد برای بررسی‌های بعدی نگهداری شد.

بررسی آنتی‌بادی ضد ویروس نقص ایمنی انسانی (Anti human immunodeficiency virus antibody) با کیت ایمونوکروماتوگرافی (Anti HIV Ab) Abbott USA انجام شد. برای بررسی آنتی‌زن هپاتیت B (HBs Ag) از روش‌های Hepatitis B antigen) مرسوم Enzyme immune assays و برای بررسی آنتی‌بادی ضد هپاتیت C (Anti hepatitis C antibody) از نسل سوم آنزیم ایمیونواسی استفاده شد.

در بیمارانی که از نظر Anti HCV Ab مثبت بودند آزمایش Polymerase chain reaction (PCR) برای تعیین HCV RNA انجام گردید و ژنوتیپ HCV نیز به VERSANT HCV Genotype Assay (LiPA) وسیله‌ی تعیین شد.

بعد از جمع‌آوری داده‌ها اطلاعات حاصله به وسیله‌ی PASW نسخه‌ی ۱۸ آنالیز گردید و مقدار P کمتر از ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار تلقی شد.

یافته‌ها

به طور کلی ۱۱۶۰ نفر در این مطالعه بررسی شدند که شامل ۸۲۲ مرد و ۳۳۸ زن با میانگین سنی $۱۱/۵ \pm ۲۲/۷$ با دامنه‌ی سنی ۱ تا ۷۶ سال بودند.

کشورهای در حال توسعه شناسایی و پیش‌گیری از عفونت‌های منتقل شده از طریق خون، تاکنون پیشرفت چندانی نداشته است؛ به طوری که انتقال خون همچنان به عنوان یکی از مهم‌ترین راه‌های انتقال خونی و به عنوان یکی از معضلات جدی به قوت خود باقی مانده است و این در حالی است که در کشورهای توسعه یافته این موضوع از درجه‌ی اهمیت کمتری برخوردار است. افراد نیازمند تزریق مکرر خون و فرآورده‌های آن مثل بیماران تالاسمی و هموفیلی به شدت در معرض افزایش ابتلا به بیماری‌های منتقل شده از طریق انتقال خون می‌باشند (۵-۶).

اطلاعات حاصل از شیوع عفونت‌های منتقل شده از طریق خون معیار مناسبی برای بررسی خطر این گونه عفونت‌ها است. علاوه بر این، افزایش دانش اپیدمیولوژیک ما از عفونت‌های منتقل شده از طریق انتقال خون و فرآورده‌های خونی می‌تواند کمک بزرگی به قطع زنجیره‌ی انتقال این عفونت‌ها باشد. موقعیت جغرافیایی ایران در منطقه و مهاجرت اتباع افغانستان و عراق به ایران، سفرهای فراوان به ترکیه، پاکستان، افغانستان و همچنین وجود اقوام گوناگون در ایران، اپیدمیولوژی ویروس‌های منتقل شده از طریق خون را تحت الشعاع خود قرار داده‌اند و بررسی این موضوع مطالعات وسیعی را در قسمت‌های مختلف کشور می‌طلبد. لذا در این مطالعه شیوع بیماری‌های هپاتیت مزمن C و هپاتیت مزمن B و بیماری نقص ایمنی انسانی (HIV Human immunodeficiency virus) یا هموفیلی در استان اصفهان بررسی شد.

روش‌ها

این مطالعه مقطعی از مهر ماه ۱۳۸۷ تا آذر ماه ۱۳۸۹ در بیمارستان سیدالشهادی (ع) دانشگاه علوم پزشکی

از بین ۴۹۵ بیمار مثبت از نظر Anti HCV Ab در گروه هموفیلی ۳۴۷ نفر (۷۰/۱ درصد) HCV-RNA مثبت بودند و ۱۴۸ نفر (۲۹/۹ درصد) HCV-RNA منفی بودند. از بین ۵۰ بیمار Anti HCV Ab مثبت در گروه تالاسمی ۳۱ نفر (۶۲ درصد) HCV-RNA مثبت و ۱۹ نفر (۳۸ درصد) HCV-RNA منفی بودند. توزیع ژنوتیپ ویروس هپاتیت C در بین بیماران تالاسمی و هموفیلی در جدول ۲ نشان داده شده است.

جدول ۲. توزیع فراوانی ژنوتیپ‌های هپاتیت C در بیماران مبتلا به تالاسمی و هموفیلی

تالاسمی نفر ۳۱	هموفیلی نفر ۳۴۷	ژنوتیپ هپاتیت سی
۱۲ (۳۸/۷)	۱۹۱ (۵۵)	۱
۵ (۱۶/۱)	۱۸ (۵/۱)	۲
۶ (۱۹/۳)	۷۰ (۲۰/۱)	۳
۴ (۶/۴)	۲۸ (۸)	۱+۲
۴ (۶/۴)	۲۰ (۵/۷)	۱+۳
.	۱۶ (۴/۶)	۱+۴
.	۴ (۱/۱)	۲+۳

در بیماران هموفیلی ژنوتیپ ۱ ژنوتیپ غالب HCV بود و پس از آن ژنوتیپ ۳ و ژنوتیپ ۲ بودند. کمترین فراوانی مربوط به ژنوتیپ ۴ بود. فراوانی ژنوتیپ‌ها در ۳۱ نمونه HCV-RNA مثبت در بیماران تالاسمی به ترتیب ژنوتیپ ۱، ۳، ۲ و ترکیبی بود. در این بیماران ژنوتیپ ۴ دیده نشد.

از بین ۹ بیمار تالاسمی با سابقه خالکوبی HCV-RNA مثبت بودند. ۵ نفر از آن‌ها ژنوتیپ ۱ داشتند و ۲ نفر ۱+۳ و ۱ نفر ژنوتیپ ۲ داشت.

از بین ۶ بیمار تالاسمی با سابقه تزریق داروی وریدی، هر ۶ بیمار از نظر HCV-RNA مثبت بودند

۳۱۲ مرد (۵۷/۲ درصد) و ۲۲۳ زن (۴۲/۸ درصد) مبتلا به تالاسمی بودند که میانگین سنی آن‌ها $۴۷ \pm ۷/۶$ سال و دامنه‌ی سنی آن‌ها ۱ تا ۴۷ سال بود. ۵۱۲ مرد (۸۳ درصد) و ۱۰۴ زن (۱۷ درصد) در گروه هموفیلی قرار داشتند. میانگین سنی این افراد $۴۷ \pm ۱۲/۸$ سال و دامنه‌ی سنی آن‌ها ۴ تا ۷۶ سال بود. متوسط سنی در اولین تزریق خون $۱/۹ \pm ۰/۵$ سال و متوسط طول مدت تزریق $۲۸/۶ \pm ۶/۵$ سال بود. ۲۸۰ بیمار (۴۰ درصد) سابقه‌ی برداشت طحال را داشتند.

خصوصیات بیماران در جدول ۱ نشان داده شده است. از ۵۰۵ (۸۲/۱ درصد) بیمار مبتلا به هپاتیت مزمن در گروه هموفیلی، ۴۹۵ نفر (۹۸ درصد) HBS Ag مثبت و ۱۰ نفر (۲ درصد) Anti HCV Ab مثبت بودند. این در حالی بود که در گروه تالاسمی ۵۶ نفر (۱۱ درصد) مبتلا به هپاتیت مزمن بودند که ۵۰ نفر (۸۹/۲ درصد) از آن‌ها Anti HCV Ab و ۶ نفر (۱۰/۸ درصد) HBS Ag مثبت بودند.

هیچ کدام از بیماران تالاسمی و هموفیلی از نظر Anti HIV Ab مثبت نبودند.

جدول ۱. خصوصیات و عوامل خطر بیماران مبتلا به تالاسمی و هموفیلی مورد مطالعه

متغیر	هموفیلی نفر ۵۴۵	تالاسمی نفر ۶۱۵
سن (سال) $۲۷/۱ \pm ۱۲/۸$	$۱۸ \pm ۷/۶$	
جنس مرد زن	۵۱۱ (۸۳) ۱۰۴ (۱۷)	۳۱۲ (۵۷/۲) ۲۲۳ (۴۲/۸)
سابقه خالکوبی ۳ (۰/۴۸)	۶ (۱/۱)	
سابقه اعتماد به داروی وریدی تزریقی	۱ (۰/۱۶)	۶ (۱/۱)
سابقه هپاتیت در خانواده ۹ (۱/۴)	۱۲ (۲/۲)	
سابقه رفتار جنسی پرخطر -	-	۶ (۱/۱)

بر رفتار جنسی پرخطر ممکن است به علل مسایل اخلاقی جامعه‌ی ما به درستی پاسخ داده نشده باشد. مطالعه‌ی ما نشان داد شیوع HCV در بیماران هموفیلی، مشابه الگوی جهانی آن، به میزان قابل ملاحظه‌ای بالاتر از سایر عفونت‌ها است. رضوان و همکاران (۱) در مقاله‌ی مروری خود شیوع آن را از ۱۶ تا ۷۱/۳ درصد در بیماران مناطق مختلف جغرافیایی گزارش کردند. این میزان در مطالعه‌ی ما (۴) ۸۰/۴ درصد بود. در اندونزی ۵۶۰ میزان در مطالعه‌ی ما (۴) ۸۰/۴ درصد بود. در اندونزی HCV بیمار هموفیلی مورد بررسی قرار گرفتند که شیوع در آن‌ها ۵۷ درصد بود و تمام آن‌ها فقط با کراپوپرسیتات درمان شده بودند (۷). در بعضی کشورهای اروپایی مثل کرواسی و اسلونی که دسترسی به فاکتورهای انعقادی کنستانتره شده، آلدگی با HIV در ۱۵ درصد از مبتلایان به که از نظر HCV نیز مثبت بودند، دیده شد (۸) در جاماییکا ۴۱ درصد از ۹۰ بیمار هموفیلی از نظر HCV مثبت بودند ولی نوع فرآورده‌ی دریافتی آن‌ها نامشخص بود (۹). در برزیل از بین ۶۲۹۷ بیمار ثبت شده میزان فوق از ۳۹ درصد در ریودوژانیرو (۱۰) تا ۶۴ درصد در سایر نقاط گزارش شده است (۱۱).

در مطالعه‌ی ما هیچ یک از بیماران مورد مطالعه مبتلا به HIV نبودند. تنها گزارش HIV مثبت در بیست سال اخیر مربوط به فردی با سابقه‌ی تزریق خون در خارج از کشور بوده است (۱۲). این نتیجه، شیوع پایین این ویروس را در بین ایرانیان می‌رساند.

در مطالعه‌ی ما شیوع Ag HBS در گروه تالاسمی ۱/۱ درصد و در گروه هموفیلی ۱/۶ درصد بود. برخلاف شیوع بالاتر Ag HBS مثبت در جمعیت اهدا کنندگان خون در ایران، شیوع این بیماری در گروه در معرض خطر دریافت کنندگان خون و فرآورده‌های آن، بالا نمی‌باشد (۱۳).

که ۵ نفر از آن‌ها ژنوتیپ ۱ و ۱ نفر ژنوتیپ ۲ داشت. از بین ۱۲ بیمار تالاسمی با سابقه‌ی وجود هپاتیت در خانواده، ۴ بیمار دارای HCV-RNA مثبت بودند که ۳ نفر از آن‌ها ژنوتیپ ۱ و ۱ نفر ژنوتیپ ۱+۲ داشتند. از بین ۳ بیمار هموفیلی با سابقه‌ی مثبت خالکوبی، ۱ بیمار دارای HCV-RNA مثبت بود که ژنوتیپ ۱ داشت. ۱ بیمار هموفیلی با سابقه‌ی مثبت تزریق داروی وریدی از نظر HCV-RNA مثبت بود و دارای ژنوتیپ ۲ بود. از ۹ بیمار هموفیلی با سابقه‌ی هپاتیت در خانواده، ۴ بیمار از نظر HCV-RNA مثبت بودند که ۲ نفر از آن‌ها ژنوتیپ ۱ و ۲ نفر ژنوتیپ ۱+۳ داشتند.

بحث

محصولات خونی در ایران به طور کامل توسط سازمان انتقال خون ایران تولید می‌گردند و بیماران تالاسمی و هموفیلی دو گروه عمده‌ی مصرف کنندگان این محصولات می‌باشند.

این مطالعه شیوع عفونت‌های منتقل شده از طریق انتقال خون را در بیماران با تزریق مکرر خون و فرآورده‌های آن نشان داد. ژنوتیپ ۱ HCV مهم‌ترین ژنوتیپ در بیماران بود. شیوع Anti HCV Ab در بین بیماران تالاسمی ۵۰ نفر (۹/۱ درصد) بود. این نتیجه با نتیجه‌ی مطالعه‌ی رضوان و همکاران (۱) که دامنه‌ی شیوع را ۹/۴ تا ۲۷ درصد (متوسط ۲۲/۴ درصد) در بین مناطق مختلف جغرافیایی ایران نشان داده بودند مطابقت داشت.

در مطالعه‌ی ما سابقه‌ی هپاتیت در خانواده عامل خطر مهمی در بین بیماران بود که در مطالعات قبلی گزارش نشده بود. سؤال مطرح شده در این مطالعه مبنی

خانواده یک عامل خطر مهم در بین بیماران بود.

تشکر و قدردانی

این طرح با حمایت‌های مادی و معنوی دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان و به عنوان پایان نامه‌ی تخصصی در رشته‌ی داخلی با کد تحقیقاتی ۳۸۸۴۴۲ به انجام رسید.

یاد مرحوم دکتر سید ماشاله اخضری دستیار رشته‌ی داخلی دانشگاه علوم پزشکی اصفهان را که شروع کننده‌ی مطالعه‌ی فوق بودند اما در میانه‌ی راه به دلیل عارضه‌ی قلبی به دیار باقی شتافتند را گرامی می‌داریم.

این یافته‌ها بیانگر آن است که اقدامات محافظتی در خصوص پیش‌گیری از انتقال HBV و تأمین سلامت فرآورده‌های خون در کشور ما موفقیت‌آمیز بوده است. نقاط قوت مطالعه‌ی ما تعداد نمونه و بررسی عوامل خطر مربوطه و محدودیت مطالعه‌ی ما عدم پاسخ به سؤال در خصوص رفتارهای پرخطر جنسی بود. نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که ابتلا به HCV در مبتلایان به هموفیلی و تالاسمی زیاد است. به علاوه بر اساس نتایج به دست آمده، به نظر می‌رسد که اقدامات انجام گرفته در خصوص پیش‌گیری از انتقال HBV و تأمین سلامت خون و فرآورده‌های خونی موفقیت‌آمیز بوده است. لازم به ذکر است که سابقه‌ی هپاتیت در

References

1. Rezvan H, Abolghassemi H, Kafiabad SA. Transfusion-transmitted infections among multitransfused patients in Iran: a review. *Transfus Med* 2007; 17(6): 425-33.
2. Yee TT, Lee CA. Transfusion-transmitted infection in hemophilia in developing countries. *Semin Thromb Hemost* 2005; 31(5): 527-37.
3. Samimi-Rad K, Shahbaz B. Hepatitis C virus genotypes among patients with thalassemia and inherited bleeding disorders in Markazi province, Iran. *Haemophilia* 2007; 13(2): 156-63.
4. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-60.
5. Burki MF, Hassan M, Hussain H, Nisar Y, Krishan J. Prevalence of anti-hepatitis C antibodies in multiply transfused beta thalassemia major patients. *Ann Pak Inst Med Sci* 2005; 1(3): 150-3.
6. Kalantari H, Rad N. Efficacy of interferon alpha-2b with or without ribavirin in thalassemia major patients with chronic hepatitis C virus infection: A randomized, double blind, controlled, parallel group trial. *J Res Med Sci* 2010; 15(6): 310-6.
7. Seme K, Poljak M, Begovac J, Vince A, Tomazic J, Vidmar L, et al. Low prevalence of hepatitis C virus infection among human immunodeficiency virus type 1-infected individuals from Slovenia and Croatia. *Acta Virol* 2002; 46(2): 91-4.
8. Wharfe G, Smikle M, Dowe G, Buchner L, Choo-Kang E, Graham S, et al. Seroprevalence of hepatitis C virus in haemophiliacs in Jamaica. *Hum Antibodies* 2002; 11(3): 61-4.
9. Fontes EM, Amorim L, Carvalho SM, Farah MB. Hemophilia care in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Panam Salud Publica* 2003; 13(2-3): 124-8.
10. Barbosa AP, Martins RM, Teles SA, Silva SA, Oliveira JM, Yoshida CF. Prevalence of hepatitis C Virus infection among hemophiliacs in Central Brazil. *Mem Inst Oswaldo Cruz* 2002; 97(5): 643-4.
11. Javadzadeh H, Attar M, Taher Yavari M. Study of the prevalence of HBV, HCV, and HIV infection in hemophilia and thalassemia population of Yazd. *Blood* 2006; 2(7): 315-22.
12. Iranian Blood Transfusion Organization. Annual Reports. Tehran: Iranian Blood Transfusion Organization; 2005.

Hepatitis C and B in Blood Transfusion Recipients Identified at Isfahan Province

Hamid Kalantari MD¹, Ahmad MirzaBaghi MD², Mojtaba Akbari MSc³, Maryam Kalantari⁴, Zahra Shahshahan MD⁵

Abstract

Background: This study was conducted to assess the prevalence of Hepatitis C virus (HCV), Hepatitis B virus (HBV) and Human Immunodeficiency virus (HIV) among hemophilia and thalassemia patients.

Methods: This cross-sectional study was conducted from October 2008 to December 2010 in Isfahan, Iran. 1160 adult multi-transfused patients suffering from beta-thalassemia ($n = 545$) and hemophilia ($n = 615$) were enrolled in the study. Blood samples were obtained from the patients and were tested for HBs Ag, Anti-HCV Ab and Anti- HIV Ab. Patients with HCV positive underwent genotype determination.

Findings: 822 males and 338 females (mean age 22.7 ± 11.5 years, range 1-76 years) were investigated in this study. 312 males (57.2%) and 233 (42.8%) females had thalassemia. 511 (83%) males and 104 (17%) females were in hemophilia group. Of the 505 (82.1%) persons with chronic hepatitis in hemophilia patients, 495 (98%) patients were HCV antibody positive and 10 (2%) patients had HBs positive. There were 56 (11%) patients with chronic hepatitis in patients with thalassemia. Of them, 50 (89.2%) patients were HCV antibody positive and 6 (10.8%) patients had HBs positive. None of the thalassemia and hemophilia patients was positive for HIV Ab. HCV genotype 1 was the major genotype among patients.

Conclusion: HCV is a major virus of concern in the multi-transfused patients. The strategies for prevention of HBV and safety of blood products in this respect have indeed been successful. Family History of hepatitis is the major risk factors among patients.

Keywords: Blood transfusion recipient, Thalassemia, Hemophilia.

* This paper derived from a specialty thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Associate Professor, Department of Gastroenterology, Isfahan Liver Disease Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Epidemiologist, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Architect, Young Researchers Club, Khorasan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.

⁵ Associate Professor, Department of Obstetrics and Gynecology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Zahra Shahshahan MD, Email: shahshahan@med.mui.ac.ir