

مقایسه یافته های سونوگرافی و تست های عملکرد کبدی در مبتلایان به هپاتیت B مزمن HBe Ag منفی و HBe Ag مثبت

دکتر علی بهاری*، صفورا خزائیان**، سید حامد هاشمی**، دکتر اسماعیل صانعی مقدم***

دکتر حسین شهریاری****، دکتر فاطمه رخشان****

* دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، گروه داخلی

** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان، دانشکده پزشکی، دانشجوی پزشکی

*** مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون جنوب شرق

**** دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان

***** مرکز تحقیقات ارتقاء سلامت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زاهدان

تاریخ دریافت مقاله: ۸۷/۷/۲۶

تاریخ پذیرش مقاله: ۸۷/۸/۸

چکیده

زمینه و هدف: اندازه گیری شاخص های ویرولوژیک به همراه بررسی کارکرد کبدی می تواند در ارزیابی موقعیت و پیش آگهی بیماران مبتلا به هپاتیت B نقش بسزایی داشته باشد. هدف از این مطالعه بررسی شاخص های عملکرد کبد در دو گروه مبتلا به هپاتیت B مزمن HBe Ag منفی و هپاتیت B مزمن HBe Ag مثبت و مقایسه آنها با یکدیگر می باشد.

روش کار: در این مطالعه تحلیلی از نوع Historical-Cohort، ۲۳۴ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن فعال (HBe Ag منفی و ۱۱۷ HBe Ag مثبت) در طی سالهای ۱۳۸۶ و ۱۳۸۷ بررسی شدند. مراجعین به کلینیک هپاتیت سازمان انتقال خون زاهدان، کلینیک های تخصصی (خصوصی و دولتی) و نیز پرونده های بیماران موجود در سازمان انتقال خون زاهدان با تایید هپاتیت مزمن فعال به ترتیب وارد مطالعه شدند. در این مطالعه یافته های سونوگرافی به صورت سونوگرافی نرمال کبد، اکوی خشن کبد و شواهد سیروز کبد شامل کاهش سایز و ندولاریتی کبد دسته بندی شد و کلیه آزمایشات کبدی در آزمایشگاه انتقال خون انجام شد و اطلاعات بدست آمده در نرم افزار SPSS 13 وارد و آنالیز توصیفی با استفاده از میانگین و انحراف معیار و درصدها و آنالیز تحلیلی از طریق تی تست و کای اسکوتر انجام گردید.

یافته ها: از ۲۳۴ بیمار مبتلا به هپاتیت B مزمن، ۱۸۰ بیمار مرد و اکثریت آنان سیستانی و متاهل بودند. میانگین سنی در گروه هپاتیت B مزمن HBe Ag منفی $38/03 \pm 11/1$ و در گروه هپاتیت B مزمن HBe Ag مثبت $28/77 \pm 9/8$ بدست آمد. ($P < 0/0001$) تفاوت معنی داری در شاخص های عملکرد کبد در دو گروه مبتلایان به هپاتیت B مزمن HBe Ag منفی و HBe Ag مثبت مشاهده نشد. ولی یافته های سونوگرافی کبد شواهد بیشتری از شروع سیروز را در مبتلایان به هپاتیت B مزمن HBe Ag منفی گزارش کرد.

نتیجه گیری: با توجه به تشابه شاخص های کبدی در دو گروه مبتلایان به هپاتیت B مزمن HBe Ag منفی و HBe Ag مثبت، لازم است برای تشخیص افتراقی شاخصهای دیگری از جمله تعداد ویروس و بافت شناسی مورد بررسی قرار گیرد. (مجله طبیب شرق، دوره ۱۰، شماره ۳، پائیز ۱۳۸۷، ص ۱۸۳ تا ۱۸۹)

کلیدواژه ها: هپاتیت B مزمن، HBe Ag، شاخص عملکرد کبد، سونوگرافی کبد

مقدمه

ییلی روبین توتال سوم (Bili) تفاوت معنی داری مشاهده نشد.^(۹) نتایج مطالعه ای در کانادا نشان داد که HBe Ag مثبت ها جواترند و سطح سرمی HBV DNA بالاتری دارند. ولی تفاوت معنی داری در سطح سرمی آنزیم های کبدی به خصوص ALT وجود ندارد. در یافته های سونوگرافی در دو گروه هپاتیت ب مزمن HBe Ag منفی و مثبت نیز تفاوت معنی داری مشاهده شد، به طوری که در صد بالاتری از تابلوی سیروز در HBe Ag منفی ها مشاهده شد.^(۱۰) از آنجایی که ابتلا به هپاتیت ب یک معضل جهانی شناخته شده است و ژنوتیپ های متنوع ویروس هپاتیت ب می تواند پاسخ به درمان و شدت بیماری کبدی در افراد آلوده به ویروس هپاتیت ب (HBV) را تحت تاثیر قرار دهد^(۱۱) بر آن شدیم تا با بررسی و مقایسه فعالیت بیوسنتزی و دفعی کبد در دو سرولوژی مختلف ویروس هپاتیت ب، شواهدی از تفاوت پرفایل بالینی و آزمایشگاهی این دو سرولوژی و ماهیت آسیب زایی این ویروس را در این منطقه بیان نمایم.

روش کار

۲۳۴ بیمار مبتلا به هپاتیت ب مزمن در طی سالهای ۱۳۸۷-۱۳۸۶ وارد یک مطالعه کوهورت تاریخی شدند که ۱۱۷ بیمار HBe Ag منفی و ۱۱۷ بیمار HBe Ag مثبت بودند. معیارهای ورود به مطالعه افراد مبتلا به هپاتیت ب مزمن بودند که برای ۶ ماه و یا بیشتر HBS Ag مثبت بوده و آنزیم های کبدی آنها شامل آلانین امینو ترانسفراز و آسپاراتات امینو ترانسفراز، در دو نوبت متوالی حداقل یک ماهه افزایش داشت و درمان آنتی ویرال نیز دریافت نکرده بودند. افرادی که شرایط زیر را داشتند از جمعیت مورد مطالعه حذف شدند: HDV Anti مثبت، HCV Anti مثبت، HIV مثبت، گزارش کبد چرب در سونوگرافی از کبد در زمان افزایش آنزیم های کبدی، مصرف مشروبات الکلی در دراز مدت و مصرف داروهایی که سمیت کبدی داشتند. نمونه مورد مطالعه از افراد مبتلا به عفونت ویروس

حدود ۳۵۰ میلیون نفر در سراسر جهان به صورت مزمن آلوده به ویروس هپاتیت ب هستند و ریسک گسترش بیماری های کبدی در حال افزایش است.^(۱) بیش از یک میلیون نفر از مبتلایان به هپاتیت ب به علت بیماری های مزمن کبدی فوت می کنند.^(۳،۲) شیوع ناقلین هپاتیت ب در ایران حدود سه درصد افراد جامعه یا قریب به دو میلیون نفر است. البته این آمار در شهرها و روستاهای مختلف کشور متفاوت است.^(۴) در ایران شیوع ناقلین مزمن ویروس هپاتیت ب از ۱/۷ درصد در استان فارس تا ۵/۶ درصد در استان سیستان و بلوچستان گزارش شده است.^(۵) البته قابل ذکر است که میانگین شیوع جهانی ناقلین ویروس هپاتیت ب را ۳۳ درصد در سال ۲۰۰۲ عنوان کرده اند^(۶) و بیشترین شیوع هپاتیت ب مزمن در کشورهای خاورمیانه و آسیا گزارش شده است به نحوی که چین به عنوان یک منطقه با شیوع بالای آلودگی به ویروس هپاتیت ب حدود ۹/۰۹ درصد افراد HBs Ag مثبت دارد.^(۷) نتایج مطالعه ای در ۱۴۶ مرکز در سرتاسر جهان نشان داد که تابلوی بالینی افراد هپاتیت ب مزمن با آنتی ژن HBe منفی از افراد هپاتیت ب مزمن با آنتی ژن HBe مثبت متمایز است.^(۶) به طوری که سن افراد مبتلا به هپاتیت ب مزمن با HBe آنتی ژن منفی بالاتر و بیماری کبدی آنها بسیار متغیر است. از طرفی شانس پیشرفت بیماری کبدی در این افراد بیشتر و خاموشی خودبخودی بیماری در این نوع افراد خیلی کم است.^(۶-۸) مطالعه ای در چین نشان داد که تفاوت معنی داری بین جنس، آنزیم آسپاراتات آمینو ترانسفراز سرم (AST) و آنزیم آلانین آمینو ترانسفراز سرم (ALT) و هیستولوژی کبدی در هپاتیت ب مزمن HBe آنتی ژن منفی و مثبت وجود ندارد.^(۲) در مطالعه کره تفاوت معنی داری در سطح سرمی آنزیم های کبدی در دو سرولوژی HBe Ag منفی و مثبت گزارش شد، به طوری که سطح سرمی آنزیم های کبدی در مبتلایان به هپاتیت ب مزمن HBe Ag مثبت بیشتر بود اما در قسمت بیوسنتز کبدی پروترومین (pt)، پروتئین آلبومین سرم (Aib) و

آماری بین میانگین سطح سرمی pt، Alb، Bili در دو گروه تفاوت معنی داری نشان نداد.

در بررسی یافته های سونوگرافی دو گروه، درصد مشاهده شروع سیروز در HBe Ag منفی ها بطور معنی داری بیشتر از گروه مثبت گزارش شده است ($p < 0.05$). (جدول شماره ۱) در بررسی زمان پروترومبین و تفاضل pt بیمار از pt کنترل در دو گروه HBe Ag منفی و HBe Ag مثبت تفاوت معنی داری مشاهده نشد.

جدول شماره (۱): مقایسه تست های عملکرد کبدی در مبتلایان به هپاتیت B مزمن HBe Ag منفی و HBe Ag مثبت

P	Hbe Ag pos	HbeAg neg	سرولوژی ویروس میانگین
P=۰/۰۰۱	۲۸/۷۷ ± ۹/۸	۳۸/۰۳ ± ۱۱/۱	سن
P=۰/۱۲۳	۱۲۶/۰۲ ± ۶۳/۹۱	۱۱۳/۱۰ ± ۶۳/۸۲	آلانین آمینوترانسفراز (u/l)
P=۰/۰۴۶۲	۸۱/۰۸ ± ۴۸/۳۲	۷۵/۹۸ ± ۵۶/۹۱	آسپاراتات آمینوترانسفراز (u/l)
P=۰/۹۹۴	۴/۱۸ ± ۰/۷۸	۴/۱۸ ± ۰/۸۳	آلبومین (g/dl)
P=۰/۵۳۴	۰/۹۵ ± ۰/۵۱	۱ ± ۰/۵۰	بیلی روبین (mg/dl)
P=۰/۶۰۸	۱۳/۱۹ ± ۱/۱	۱۳/۲۸ ± ۱/۳	زمان پروترومبین (sec)

بحث

در مطالعه حاضر بیماران مبتلا به HBe Ag منفی بطور معنی داری مسن تر و سابقه ابتلا آنان به هپاتیت B بیشتر بود که این نتایج مشابه مطالعه روی بیماران کره ای، آسیایی و آمریکایی بود.^(۹،۱۰،۱۲) مطالعه ما نشان داد که تابلوی سیروز در سونوگرافی کبد بیماران با سرولوژی HBe Ag منفی بطور معنی داری بیشتر از بیماران سرولوژی HBe Ag مثبت می باشد. که این یافته مشابه نتایج سایر مطالعات می باشد.^(۶-۸،۱۰،۱۳،۱۵) میزان بالای HBe Ag منفی در بیماران سیروزی می تواند حاکی از این مسئله می باشد که بیماران HBe Ag منفی بیش از بیماران HBe Ag مثبت به سمت سیروز کبدی و متعاقبا اختلالات عملکرد کبدی پیش می روند.^(۱۳،۱۴)

هپاتیت B مراجعه کننده به کلینیک هپاتیت سازمان انتقال خون و یا افراد ارجاع شده از مرکز انتقال خون استان به کلینیک تخصصی (خصوصی و دولتی) و یا پرونده های بیماران موجود در سازمان انتقال خون زاهدان با تایید هپاتیت مزمن فعال از زمان شروع مطالعه تا تکمیل تعداد نمونه به ترتیب وارد مطالعه شدند. پرسشنامه ای شامل اطلاعات فردی، عوامل خطر و ابتلا به سایر بیماریها و نیز نتیجه آزمایشات تکمیل گردید. در طی انجام مطالعه به دلیل عدم همکاری بیماران، تنها ۲۱۳ سونوگرافی کبد و ۱۸۲ تست بیلی روبین انجام شد که بطور مساوی در دو گروه مورد مطالعه قرار گرفت. کلیه آزمایشات کبدی در آزمایشگاه انتقال خون انجام شد. در این مطالعه یافته های سونوگرافی به صورت سونوگرافی نرمال کبد، اکوی خشن کبد، و شواهد سیروز کبد شامل کاهش سایز و ندولاریتی کبد دسته بندی شد. برای جلوگیری از خطای مشاهده، اکثریت سونوگرافی ها توسط یک سونوگرافست مجرب انجام شد.

اطلاعات بدست آمده در نرم افزار SPSS ۱۳ وارد و آنالیز توصیفی با استفاده از میانگین و انحراف معیار و در صد ها و آنالیز تحلیلی از طریق تی تست و کای اسکوتر انجام گردید.

یافته ها

در این مطالعه ۱۸۰ مرد (۹۶ مورد در گروه منفی و ۸۴ مورد در گروه مثبت) و ۵۴ زن (۲۱ مورد در گروه منفی و ۳۳ مورد در گروه مثبت) بررسی شدند. اکثریت آنان سیستانی و متاهل بودند. میانگین سنی در گروه هپاتیت B مزمن HBe Ag منفی $38/1 \pm 11/1$ و در گروه هپاتیت B مزمن HBe Ag مثبت $28/8 \pm 9/8$ بدست آمد. در مجموع تفاوت سنی معنی داری بین دو گروه مشاهده شد ($P < 0.001$). در گروه HBe Ag منفی میانگین سطح سرمی آسپاراتات آمینو ترانسفراز $75/9 \pm 56/9$ و آلانین آمینو ترانسفراز $113/1 \pm 63/8$ و در گروه HBe Ag مثبت سطح سرمی آسپاراتات آمینو ترانسفراز و آلانین آمینو ترانسفراز به ترتیب $81/1 \pm 48/3$ و $126/1 \pm 63/9$ بود که تفاوت آماری معنی دار بین گروه ها مشاهده نشد. همچنین آزمونهای

مزمّن ايجاد كند^(۱۱،۱۹) به نحوی كه در تعدادی از مقالات عنوان شده است، شانس پيشرفت به سمت هپاتوسلولاركارسينوما در مبتلايان به هپاتيت ب با موتاسيون كورپروموتور به مراتب بيشتر است.^(۱۷) با توجه به مطالعات متعدد تفاوت علايم باليني و آزمايشگاهی در گروه هپاتيت ب مزمّن با HBe Ag منفي نسبت به HBe Ag مثبت و همچنين شيوع بيشتر آسيب كبدي در بيماران HBe Ag منفي می تواند ناشی از علت های متعددی از جمله سن بالا و متعاقب آن سابقه طولانی آلودگی به ويروس، خاموش بودن بيماری در طول مدت ابتلا و متعاقب آن عدم تشخيص و درمان به موقع آن، وجود ژنوتيب های متعدد ويروس هپاتيت ب، موتاسيون های ناحیه پره كور و كور پروموتوردر ژنوم ويروس وعدم آگاهی دقيق از پاتوژن بيماری و عملکرد سيستم ايمنی در دو گروه HBe Ag منفي و مثبت باشد. تمام موارد فوق می تواند توجيه كننده ی تفاوت میان مطالعات انجام شده در سراسر جهان باشد كه با اين وجود لزوم انجام مطالعاتی در زمينه علت های فوق ضروری به نظر می رسد. همچنين با توجه به تشابه شاخصهای كبدي در دو گروه مبتلايان به هپاتيت ب مزمّن HBe Ag منفي و HBe Ag مثبت، لازم است برای تشخيص افتراقي، شاخصهای ديگری از جمله تعداد ويروس و بافت شناسی مورد بررسی قرار گيرد.

سياستگزارى

كمال تشكر و قدردانی را از همكاری و حمايت های مالی دانشكده پزشکی زاهدان برای اجرای اين پايان نامه و سازمان انتقال خون زاهدان و خانم دكتر سهيلا خسروی در به اتمام رساندن آن دارد.

يافته های مطالعه ما، تفاوت آنزيم های كبدي در دو گروه را نشان داد ولی تفاوت معنی دار آماری مشاهده نشد. در مطالعه ی فتاحی و همكاران، سطح آلانين آمينو ترنسفراز (ALT) در HBeAg مثبت ها، نسبتا بيش از بيماران HBeAg منفي ها گزارش شده است.^(۱۶) مطالعه زاهدی نیز مطلب فوق را تايد کرده و بيان می كند كه افزايش آنزيم های كبدي ارتباط نزديکی با HBeAg دارد و HBeAg مثبت ها آنزيم های كبدي بالاتری دارند. ولی تفاوت معنی داری در فعاليت كبدي از نظر PT و Alb و Bili در دو سرولوژی HBe Ag منفي و مثبت وجود ندارد^(۳) در مطالعه Heo و همكاران، سطح سرمی آنزيم های كبدي در مبتلايان به هپاتيت ب مزمّن HBe Ag مثبت بيشتر گزارش شده است اما در قسمت بيوستتر كبد (pt و Biliو Alb) تفاوت معنی داری مشاهده نشد كه تنها نتيجه اخير با یافته های ما مطابقت دارد.^(۹) در نتايج مطالعه ی Fung sk و همكارانش بيان می شود كه موتاسيون در ناحیه پره كور و كورپروموتور در مبتلايان به هپاتيت ب مزمّن HBe Ag منفي به مراتب بيشتر از مبتلايان به هپاتيت ب مزمّن HBe Ag مثبت است. اين مطالعه ژنوتيب ويروس هپاتيت ب را در ايجاد علايم هپاتيت ب مزمّن موثر می داند.^(۱۰) دانشمندان مختلف، موتاسيون های متعدد در ژنوم ويروس هپاتيت ب را در پيشرفت آسيب كبدي و يا هپاتيت فولمينانت و عملکرد سيستم ايمنی بدن بر روی ويروس، دخيل می دانند.^(۱۷،۱۸) نوع پره كور موتانت ويروس هپاتيت ب، كه نوع تغيير شكل يافته ويروس می باشد در نقاط مختلف جهان متفاوت گزارش گرديده است و می تواند تظاهرات متنوعی از علايم بيماری در افراد هپاتيت ب

References

1. Firnhaber C, Reyneke A, Schulze D, et al. The prevalence of hepatitis B co-infection in a South African urban government HIV clinic. S Afr Med J 2008; 98(7):541-544.

2. Shao J, Wei I, Wang H, et al. Relationship between hepatitis B virus DNA level and liver histology in patient with chronic hepatitis B. *World Gastroenterology* 2007;14:2104-2117.
3. Zahedi MJ, Darvish-Moghaddam S, Haiatbakhsh M, et al. Prevalence of HBe Ag and LFT survey in HBs Ag Positive Blood Donor in Kerman. *Journal of Kerman University of Medical Sciences* 2003;10:123-130.
4. Alavian SM, viral hepatitis. Available at: http://www.aftab.ir/articles/health_therapy/illness/c13c1128957408p1.php. Accessed 2005
5. Azizi F, Janghorbani M, Hatami H. *Epidemiology and control of common disorders in Iran*. 1th ed, Tehran, khosravi advertisement. 2004; 718.
6. Lai CL, Shouval D, Lok AS, et al. Entecavir versus Lamivudine for Patients with HBeAg-Negative Chronic Hepatitis B. *N Engl J Med* 2006;10:1011-1020.
7. Yalcin k, Degertekin H, Yeldiz F, et al. Markers of disease activity in chronic hepatitis B virus infection. *Clin Invest Med* 2003;1:27-24.
8. Amarapurkar Dn, Baijal R, Agal S, et al. Profile of hepatitis B e antigen negative chronic hepatitis. *Indian Journal Gastroenterology* 2002;99-101.
9. Heo J, Baik TH, Kim HH, et al. Serum hepatitis B virus DNA level at different stage of clinical course in patients with chronic HBV infection in an Endemic Area. *J Korean Med Sci* 2003;686-690.
10. Fung SK, Wong FSH, Hussein MT, et al. Hepatitis B virus genotypes, precore and core promoter variants among predominantly Asian patients with chronic HBV infection in Canadian center. *liver International* 2006;26:796-804.
11. Chu cj, Keefle EB, Han SH, et al. Hepatitis B virus genotypes in the United State: result of a nationwide study. *Gastroenterology* 2004;2:63.
12. Ou xj, Wang xm, BE Wang, et al. An analysis of clinical features in HBe Ag -negative and HBe Ag positive chronic hepatitis B. *China Journal* 2007;6:428-430.
13. Peng J, Luo K, Zhu Y, et.al. Clinical and histological characteristics of chronic hepatitis B with negative hepatitis B e-antigen. *Chinese Medical Journal* 2003;90:1312-1317.
14. Mohamad Alizade AH, Ranjbar M, Hatami S. Virologic characteristics of chronic hepatitis B. *Journal of Shaheed Beheshti University of Medical Science and Health Services* 2005; 29:153-156.
15. Andalibimahmodabadi S, Amini S, Hemati y, et al. A study on the occurrence of mutations in S and core region of hepatitis B virus genome in patients with liver cirrhosis hospitalized in Tehran during 1997-98. *Iranian Journal of Infectious Disease & Tropical Medicine* 2002;7: 72-65.
16. Fattahi MR, Keshavarz R. Hepatitis B e Antigen status and its relation to transaminase level patients chronically infected with hepatitis B surface Antigen (HBsAg) in southwestern Iran(1999_2001). *JMR* 2004;2:27-31.

17. Yuen MN, Tanaka Y, Mizokami M, et al. Role of hepatitis B virus genotypes B, A and C, core promoter and precore mutations on hepatocellular carcinoma. *Carcinogenesis* 2004;9: 1593-1598.
18. Chi- jen Chu, Anna sf lok, Esteban R, et al. Clinical significance and molecular characteristics of common hepatitis B virus variants. up to date. available from: http://www.uptodate.com/online/content/topic.do?topicKey=heptitis/13844&selectedTitle=16~150&source=search_result. Accessed 2007
19. Dienstag JL, Isselbacher KJ. Liver and biliary tract disease. In: Kasper DL, fausi AS, lango Dl, et al. *Harrison s principles of internal medicine*. 16th editions. USA, McGraw-Hill 2005;1822-182

Comparison of Sonographic findings and Liver Enzyme Status in Patients with HBeAg-Negative and HBeAg-Positive Chronic Hepatitis B

Bahari A, MD*; Khazaiyan S, **; Hashemi SH,**; Sanei Moghadam ME, PhD***
Shahriari H, MD****; Rakhshani F, PhD*****

Received: 17/Oct/2008

Accepted: 29/Oct/2008

Background: *Virologic parameters and liver enzymes are generally measured to determine prognosis of hepatitis B. The present study was conducted to determine the liver function indices and sonographic findings of chronic hepatitis B (CHB) in HBeAg-negative and HBeAg-positive patients.*

Materials and Methods: *This Historical Cohort study was conducted on 234 patients with active CHB (117 HBeAg-negative and 117 HBeAg-positive) in 2007. The patients who were referred to Hepatitis Clinic of Blood Transfusion Organization were included in the study.*

Results: *One hundred eighty patients were male, majority of them were resident of Sistan province and married. The mean age of patients with CHB HBeAg-negative was more than patient with CHB HBeAg-positive (38.03 ± 11.1 vs 28.77 ± 9.8). There were no significant difference in Bilirubin, Albumin, ALT and AST levels and also PT between the two groups, but a significant difference in sonographic findings of liver was demonstrated between two groups.*

Conclusion: *Based on our results, it is recommended to use other diagnostic indices including virologic parameters and histopathology to distinguish CHB patients.*

KEY WORD: *Chronic hepatitis B, liver function test, HBeAg negative, HBeAg positive.*

*Dept of Internal Medicine, Faculty of Medicine, Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran.

** Faculty of Medicine Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran.

*** Blood Transfusion Research Center, Zahedan, Iran.

**** General Practitioner, Zahedan University of Medical Sciences and Health Services, Zahedan, Iran.

*****Research Center for Health Promotion and Social Development, Zahedan University of Medical Science and Health Services, Zahedan, Iran