

مقایسه شیوع HBsAg و HBsAb در مبتلایان به سندرم داون و عقب ماندگان ذهنی دیگر در مؤسسات نگهداری کودکان استثنایی تهران

دکتر مهناز صاحب جمعی* - دکتر بهروز نیک‌بین** - دکتر نوشین رضوی ارمغانی***
*دانشیار گروه بیماریهای دهان دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران
** استاد گروه آموزشی ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران
*** دندانپزشک

Title: A comparison on HBsAg and HBsAb prevalence in patients with Down syndrome and other mentally retarded patients living in retarded children institutes in Tehran

Authors: Saheb Jamei M. Associate Professor*, Nik Bin B. Professor **, Razavi Armaghanni N. Dentist

Address: *Dept. of Oral Medicine, Faculty of Dentistry, Tehran University of Medical Sciences,

** Dept. of Immunology, Faculty of Medicine, Tehran University of Medical Sciences

Statement of Problem: The Prevalence of HBsAg, among patients with Down Syndrome (DS) has been reported higher than normal population. Living in institutes, comparing to home, leads to higher probability of HBsAg prevalence.

Aim: The purpose of the present study was to determine HBsAg prevalence in patients with DS and compare it with other mentally retarded patients with similar conditions, and also with healthy population in Iran.

Materials and Methods: One hundred patients, with average age of 12 years, living in five institutes in Tehran, were chosen. Children with DS and other mentally retarded children were considered as the first and second groups, respectively (50 members in each group). Blood samples were taken and tested (ELLSA) to determine HBsAg and HBsAb titre. For statistical analysis, Chi- Square test was used.

Results: HBsAg was positive in 8% and 4% of DS and MR groups, respectively. HBsAb was seen in 25% of DS, comparing to 32% of MR. The prevalence of HBsAg in retarded patients living in institutes was higher than normal population of Iran (less than 3%), which was not statistically significant.

Conclusion: Consideration of sterilization principles and infection control upon dental operations, in these centers, are necessary. It is also suggested that these children, as a high- risk population, should be vaccinated against hepatitis B.

Key words: HBsAg of Hepatitis B- Down Syndrome- Mentally retarded children

Journal of Dentistry. Tehran University of Medical Sciences (Vol. 16; No.1; 2003)

چکیده

بیان مسأله: میزان شیوع HBsAg در مبتلایان به سندرم داون بیشتر از افراد عادی گزارش شده است و زندگی در مراکز نگهداری در مقایسه با زندگی در خانه احتمال شیوع این آنتی‌ژن را افزایش می‌دهد.

هدف: این مطالعه به منظور تعیین میزان شیوع HBsAg در سندرم داون در داخل کشور و مقایسه آن با عقب‌ماندگان ذهنی دیگر در شرایط مشابه و نیز تعیین شیوع این آنتی‌ژن در دو گروه فوق و مقایسه آن با جمعیت عادی ایران انجام شد.

روش بررسی: تعداد ۱۰۰ بیمار با متوسط سن ۱۲ سال در پنج مرکز نگهداری عقب‌ماندگان ذهنی مورد مطالعه قرار گرفتند؛

مبتلایان به سندرم داون در گروه اول و سایر عقب‌ماندگان ذهنی در گروه دوم (۵۰ نفر در هر گروه) قرار داشتند. در مرحله اول از بیماران نمونه خون گرفته شد. نمونه‌ها به روش Elisa جهت تعیین HBsAg و HBsAb مورد آزمایش قرار گرفتند. جهت بررسی اختلاف آماری بین شیوع HBsAg⁺ در دو گروه، از آزمون Chi-Square استفاده شد.

یافته‌ها: HBsAg در ۸٪ از بیماران گروه اول و ۴٪ از بیماران گروه دوم و HBsAb در ۲۵٪ از بیماران گروه اول و ۳۲٪ از بیماران گروه دوم مثبت بود. HBsAg در کودکان عقب‌مانده ذهنی ساکن مؤسسات نسبت به جمعیت عادی ایران (کمتر از ۳٪) از شیوع بیشتری برخوردار بود؛ بین میزان شیوع این شاخص بین دو گروه اختلاف آماری معنی‌داری مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری: رعایت دقیق و کامل اصول استریلیزاسیون و کنترل عفونت، هنگام انجام اعمال دندانپزشکی در این مراکز ضروری است؛ همچنین پیشنهاد می‌شود این کودکان به عنوان یک جمعیت پرخطر بر علیه هپاتیت B واکسینه شوند.

کلید واژه‌ها: آنتی‌ژن سطحی هپاتیت B - سندرم داون - عقب‌ماندگان ذهنی

مجله دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی، درمانی تهران (دوره ۱۶، شماره ۱، سال ۱۳۸۲)

مقدمه

برای مقایسه شیوع HBsAg در دو گروه DS و MR تحقیقات متعددی در کشورهای مختلف انجام شده است. برای نمونه کشورهای آمریکا و استرالیا هر دو، شیوع HBsAg را در گروه DS ۲۷٪ و در گروه MR به ترتیب ۷٪ و ۲/۵٪ گزارش کرده‌اند (۴).

در کشور دانمارک نیز شیوع HBsAg در گروه DS ۳۰٪ ذکر شده است (۵)؛ اما نتایج تحقیقات در ژاپن بر خلاف تحقیقات دیگر بود و شیوع بیشتر HBsAg، در بیماران DS مشاهده نشد (۴).

در رابطه با بررسی شاخص شیوع HBsAg در افراد عقب‌مانده ذهنی و مقایسه دو گروه DS و MR، ابتدا به بررسی میزان شیوع این آنتی‌ژن در جمعیت عادی ایران پرداخته می‌شود. در یک مطالعه که در معاونت تحقیق وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی انجام شد، ناقلین هپاتیت B بین صفر تا ۳/۹٪ با متوسط ۱/۷٪ ذکر گردید (۶).

طبق مطالعات دیگر این نتیجه حاصل شد که بیش از ۳۵٪ از ایرانیان در معرض HBV قرار دارند و حدود ۳٪ آنها ناقلین مزمن هستند (۷). طبق یک تحقیق انجام‌شده در دانشگاه علوم پزشکی ایران، این میزان از ۱/۷٪ در فارس تا

سندرم داون^۱ یکی از شایعترین اختلالات کروموزومی است که بیش از یک قرن مورد توجه محققین بوده است. امروزه احتمال ابتلا به آن، یک مورد در هر ۶۰۰ تا ۸۰۰ تولد زنده ذکر شده است (۱).

نتایج تحقیقات متعددی در مورد احتمال مثبت‌بودن HBsAg در بیماران سندرم داون، نشان داد که این افراد در شرایط مساوی نسبت به سایر عقب‌ماندگان ذهنی^۲ بیشتر دارای HBsAg می‌باشند؛ البته این میزان در این گروه از بیماران که ساکن منازل می‌باشند، به مراتب کمتر است (۲).

Blumberg از جمله محققینی است که در دهه شصت میلادی در این زمینه تحقیقات خود را آغاز کرد؛ وی چنین نتیجه‌گیری کرد که با افزایش سن در کودکان مبتلا به DS، میزان شیوع یک نوع آنتی‌ژن بیشتر می‌شود (۳)؛ چند سال بعد Prince اعلام کرد که این آنتی‌ژن با هپاتیت B در ارتباط است و چند هفته بعد از بروز اولین علائم مثبت می‌گردد (۳).

^۱ Down's Syndrome (DS)

^۲ Mental Retarded (MR)

۵٪ در سیستان و بلوچستان متغیر بود (۸).

نتایج مطالعه بر روی ۲۵۰۰۰۰ داوطلب سالم اهدای خون در تهران، نشان داد که ۳/۶٪ از مردان و ۱/۶٪ از زنان اهداکننده HBsAg مثبت بوده‌اند (۸).

نتایج برخی تحقیقات نشان داده است که میزان شیوع HBsAg در بیماران MR با زندگی در مؤسسات رابطه مستقیم و با زندگی در منازل رابطه معکوس دارد (۲). اخیراً به رابطه فعالیت غیرعادی تیروئید و نیز شیوع هپاتیت B در بیماران DS اشاره شده است (۹).

در مطالعه‌ای که بر روی خون ۵۸ فرد مبتلا به DS در دانشگاه پزشکی New Jersey در سال ۱۹۹۸ انجام شد، ۳۶٪ از این افراد که دارای کارکرد غیرعادی تیروئید بودند و ۱۳٪ از آنها که تیروئید سالم داشتند، HBsAg مثبت بودند؛ بنابراین ممکن است کارکرد غیرعادی تیروئید در بیماران DS نیز بر شیوع بالای HBsAg در این افراد تأثیر داشته باشد (۹).

از آنجایی که برنامه‌های بهداشتی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی بر اساس نیازهای جامعه تدوین می‌گردد، تدوین آمارهای بهداشتی امری ضروری می‌باشد. با توجه به این که اکنون در رابطه با هپاتیت B واکسیناسیون گروه‌های پرخطر مورد تأکید می‌باشد، مشخص کردن گروه‌های پرخطر با آمار دقیق بسیار مثر ثمر خواهد بود.

با مراجعه به آمار سایر کشورها می‌توان دریافت که در اغلب آنها مبتلایان به DS جزو گروه‌های پرخطر محسوب می‌شوند؛ بنابراین بررسی HBsAg در مورد این بیماران در ایران جهت تدوین طرح واکسیناسیون ضروری می‌باشد.

هدف از تحقیق حاضر، در درجه اول تعیین میزان شیوع HBsAg در سندرم داون در داخل کشور و مقایسه آن با عقب‌ماندگان ذهنی دیگر در شرایط مشابه می‌باشد و در درجه دوم تعیین شیوع این آنتی‌ژن در دو گروه فوق و مقایسه آن با

جمعیت عادی ایران می‌باشد.

روش بررسی

این تحقیق بر روی دو گروه از بیماران DS و MR در مؤسسات نگهداری کودکان استثنایی تهران از زمستان سال ۱۳۷۰ شروع و در تیرماه سال ۱۳۷۲ به اتمام رسید.

نوع مطالعه همگروهی تاریخی^۳ بود. در این تحقیق ۱۰۰ کودک در پنج مرکز نگهداری عقب‌مانده ذهنی، وابسته به سازمان بهزیستی واقع در تهران به نامهای مرکز حضرت علی‌اکبر (ع)، مرکز رفیده، مرکز وردآورد، مرکز نارمک و مرکز ازگل و یک مرکز آموزشی کودکان استثنایی (شهید بهشتی) واقع در تهرانپارس مورد مطالعه قرار گرفتند (جدول ۱). در هر مرکز تمام افراد مبتلا به DS مورد مطالعه قرار گرفتند و سعی شد به همان میزان افراد MR نیز در همان مرکز به عنوان گروه شاهد در نظر گرفته شوند؛ ولی از آنجایی که بعد از تکمیل پرونده هنگام مراجعه برای خونگیری بعضی از بیماران در دسترس نبودند، این تقارن در همه مراکز میسر نشد و در برخی موارد کمبود یک مرکز با معاینه بیماران اضافی در مرکز دیگر جبران گردید. اطلاعات مربوط به هر کودک در فرم مخصوص به او یادداشت می‌شد. این فرمها شامل مشخصات فردی، درجه آموزش‌پذیری، نسبت فامیلی والدین، جواب آزمایشات HBsAg, HBsAb و برخی اطلاعات کلینیکی دیگر بود.

متوسط سن گروه DS ۱۱/۲۴ سال و متوسط مدت زندگی در مؤسسه در این گروه ۵/۴۸ سال بوده است. متوسط سن گروه MR ۱۱/۸ و متوسط مدت زندگی در مؤسسه در این گروه ۵/۹ سال بوده است. از این تعداد در حالت نشسته یا خوابیده و از دست خونگیری انجام شد.

خونگیری توسط دو نفر از بهیاران بیمارستان امام خمینی

Historical Cohort^۴

گروه انجام شد؛ ۱۰ نفر (۲۵٪) از افراد گروه DS و ۱۶ نفر (۳۲٪) از افراد گروه MR دارای Ab بودند (جدول ۵). طبق یافته‌های این بررسی، در گروه DS تعداد کمی از افراد HBsAb مثبت بودند، اما درصد افراد HBsAg مثبت در این گروه، دو برابر افراد گروه MR بود؛ همانگونه که قبلاً نیز ذکر شد، ۱۰۰ کودک مورد مطالعه در محیط مشابهی زندگی می‌کردند.

یافته‌های این مطالعه، در مورد شیوع HBsAg⁺ و HBsAb⁺ ارتباط آماری معنی‌داری را بین دو گروه نشان نداد ($P>0/05$).

بحث

ویروس هپاتیت B (HBV) یکی از شایعترین عوامل بیماریزای مزمن در جهان است. بیش از ۲ بیلیون نفر از جمعیت دنیا در معرض این ویروس قرار دارند. در حدود ۳۵۰ میلیون نفر از این تعداد، یعنی ۵٪ کل جمعیت دنیا، ناقلین مزمن هستند. از این تعداد سالانه تا یک میلیون نفر در اثر پیامدهای این عفونت مانند سیروز و سرطان می‌میرند (۱۰). عوامل فوق باعث شده است تحقیقات وسیعی در کشورهای مختلف دنیا برای مشخص کردن گروههای پرخطر انجام شود.

این بررسی با توجه به آمار مختلفی که کشورهای متفاوت در رابطه با شیوع HBsAg در کودکان مبتلا به سندرم داون ساکن مؤسسات نگهداری ارائه شده، شکل گرفته است.

و به میزان ۵cc از هر بیمار انجام شد بعد از خونگیری به این کودکان خوراکی و یا جوایزی داده می‌شد. از طرف اداره بهداشتی از هر کودک فقط اجازه یک‌بار خونگیری داشتیم و از کودکانی که به تشخیص پرستار مرکز دچار ضعف و بیماری بودند، خونگیری انجام نمی‌شد. تمام نمونه‌های خون در آزمایشگاه گروه ایمنولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران مورد بررسی قرار گرفت.

تمامی شاخصهای HBV با کیت‌های تشخیص ساخت کارخانجات بهرینگ آلمان و به روش آنزیم ایمنونواسی صورت گرفت.

در این روش از آنتی‌بادی‌های کنژوگه شده و آنزیم پراکسیداز استفاده شد و معرف رنگی آن ارتوفنلین دی آمین بود که در صورت مثبت بودن نمونه‌ها، رنگ آن در طول موج ۴۹۲ میلی‌متر اندازه‌گیری می‌شد.

در مجموع HBsAg در ۱۰۰ نفر ($MR=50, DS=50$) و HBsAb در ۹۰ نفر اندازه‌گیری شد. اطلاعات بدست آمده از پرسشنامه‌ها با استفاده از آزمون Chi-Square مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.

یافته‌ها

نتیجه آزمایشات انجام‌شده در دو گروه DS و MR در جدولهای ۲ و ۳ ارائه شده است. در گروه DS، ۴ نفر (۸٪) و در گروه MR، ۲ نفر (۴٪) از ۵۰ نفر HBsAg مثبت بودند (جدول ۳).

در این بررسی همچنین آزمایش HBsAb برای افراد دو

جدول ۱- تعداد کودکان DS و MR مورد بررسی قرار گرفته در هر مرکز

مرکز گروه	مرکز شهید بهشتی	مرکز حضرت علی اکبر	مرکز رفیده	مرکز ازگل	مرکز رود وردآورد	مرکز نارمک	جمع
DS	۱۰	۱۲	۴	۴	۱۶	۴	۵۰
MR	۷	۱۲	۶	۳	۱۶	۶	۵۰

جدول ۴- شاخص HBsAg در دو گروه DS و MR

گروه	آنتی ژن		HBsAg-		HBsAg+	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
DS	۴	۸	۴۶	۹۲	۵۰	۱۰۰
MR	۲	۴	۴۸	۹۶	۵۰	۱۰۰
جمع	۶	۶	۹۴	۹۴	۱۰۰	۱۰۰

P value = ۰/۴

Chi-square = ۰/۷

جدول ۵- شاخص HBsAb در دو گروه DS و MR

گروه	آنتی ژن		HBsAb-		HBsAb+	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد
DS	۱۰	۲۵	۳۰	۷۵	۴۰	۱۰۰
MR	۱۶	۳۲	۳۴	۶۸	۵۰	۱۰۰
جمع	۲۶	۴۱	۶۴	۵۹	۹۰	۱۰۰

P-value = ۰/۹۳

Chi-square = ۰/۰۱

در بیشتر این مطالعات اختلاف آماری کاملاً واضحی بین گروه DS و MR در این زمینه مشاهده شد؛ ضمن این که گروه DS را پرخطر یافتند؛ چنانکه طبق یافته‌های یک بررسی بر روی ۲۱۳۶ عقب‌مانده ذهنی ساکن مؤسسات جورجیای آمریکا، ۲۷٪ از افراد، مبتلا به DS و ناقل HBsAg بوده‌اند؛ در حالی که تنها ۷٪ از گروه MR دارای HBsAg مثبت بوده‌اند (۴).

در تحقیقات مشابه انجام‌شده در استرالیا مشخص گردید که ۲۷٪ از افراد مبتلا به DS و ۲/۵٪ از افراد مبتلا به MR HBsAg مثبت بوده‌اند (۴).

یافته‌های بررسی انجام‌شده در سال ۱۹۹۹ در دانمارک، نشان داد که ۳۰٪ از مبتلایان به DS، دارای HBsAg بوده‌اند؛ همچنین مشخص گردید که این گروه پرخطرتر از گروه MR بوده است (۵).

طبق نتایج یک تحقیق در ژاپن، ۲۳٪ از ۸۰ فرد ساکن مراکز عقب‌ماندگان ذهنی HBsAg مثبت بوده‌اند و فقط یک نفر از این افراد مبتلا به DS بود؛ این تنها تحقیقی است که

جدول ۲- نتیجه شاخصهای HBsAg و HBsAb و HBeAg در گروه DS (بقیه موارد جواب منفی داشته‌اند).

HBsAb	HBeAg	HBsAg
1) HBsAb>2.5	-	-
2) HBsAb>0.368	-	-
3) HBsAb>2.5	-	-
4) HBsAb>2.5	-	-
5) HBsAb>2.5	-	-
6) HBsAb>2.5	-	-
7) HBsAb>2.5	-	-
8) HBsAb=1.808	-	-
9) HBsAb=2.398	-	-
10) HBsAb=1.672	-	-
	1) HbeAg=0.311	HBsAg>2.5
	2) HbeAg=0.183	HBsAg>2.5
	3) HbeAg=0.106	HBsAg>2.5
	4) -	HBsAg+

جدول ۳- نتیجه شاخصهای HBsAb و HBsAg و HBeAg در گروه MR (بقیه موارد جواب منفی داشته‌اند).

HBsAb	HBeAg	HbsAg
1) HBsAb=1.953	-	-
2) HBsAb=0.311	-	-
3) HBsAb=1.142	-	-
4) HBsAb=0.142	-	-
5) HBsAb=1.983	-	-
6) HBsAb>2.5	-	-
7) HBsAb=0.152	-	-
8) HBsAb=0.7	-	-
9) HBsAb>2.5	-	-
10) HBsAb>2.5	-	-
11) HBsAb>2.5	-	-
12) HBsAb>2.5	-	-
13) HbsAb=0.485	-	-
14) HBsAb>2.5	-	-
15) HbsAb=0.378	-	-
16) HbsAb=1.985	-	-
	1)HBeAg=0.138	HBsAg>2.5
	2) -	HBsAg=0.729

و در گروه MR ۴٪ بود و این میزان در جمعیت عادی ایران ۳٪ است؛ به همین دلیل پیشنهاد می‌شود همه کودکان این مراکز علیه هپاتیت B واکسینه شوند؛ چنانچه انجام چنین اقدام در یک مرحله میسر نبود، گروه DS از این نظر در اولویت قرار گیرند.

با توجه به این که در حال حاضر، در بیشتر مراکز نگهداری عقب‌ماندگان ذهنی خدمات دندانپزشکی نیز ارائه می‌گردد، لازم است بخصوص در برخی مراکز مانند مرکز وردآورد که این خدمات به صورت وسیعتری ارائه می‌گردد، اصول کامل استریلیزاسیون و کنترل عفونت بیشتر رعایت شود.

با توجه به این که طبق تحقیق حاضر شیوع HbsAg در گروه DS ۸٪ و در گروه MR ۴٪ حاصل شد و این میزان در جمعیت عادی ایران ۳٪ است، پیشنهاد می‌شود تمامی کودکان این مراکز علیه هپاتیت B واکسینه شوند و اگر چنین اقدامی در یک مرحله میسر نیست، گروه DS از لحاظ واکسیناسیون در اولویت قرار گیرند.

تشکر و قدردانی

این پژوهش در قالب یک طرح تحقیقاتی و با پشتیبانی مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران و موافقت مسؤولین بهزیستی انجام شد که بدین‌وسیله مراتب تشکر و قدردانی از ایشان و نیز همچنین از تمامی همکاران محترمی که به نحوی ما را در انجام این بررسی یاری نمودند، اعلام می‌گردد.

نتایج آن بر خلاف تحقیقات دیگر بوده است (۴).

طبق تحقیق حاضر در عقب‌ماندگان ذهنی ساکن مؤسسات تهران، میزان شیوع HBsAg در گروه DS ۸٪ و در گروه MR ۴٪ حاصل شد که نسبت به جمعیت عادی ایران (۳٪) بیشتر است (۶). پایین‌بودن میزان HBsAb در گروه DS (۲۵٪) در مقایسه با گروه MR (۳۲٪)، نشان‌دهنده ایمنی پایین‌تر این گروه است که می‌تواند به وجود ناقلین بیشتر در گروه DS منجر شود. می‌توان چنین نتیجه گرفت که در صورت ابتلا به هپاتیت B در گروه DS تعداد کمتری از افراد جهت حذف آنتی‌ژن واکنش نشان می‌دهند و دو برابر گروه MR، ناقل به جای می‌گذارند و در گروه MR موارد بیشتری Ab^+ می‌شوند و ناقلین نصف DS است.

گرچه میزان شیوع HBsAg در گروه DS دو برابر گروه MR بود ولی در تحقیق حاضر اختلاف آماری معنی‌داری در این زمینه بین دو گروه مشاهده نشد که این امر می‌تواند به دلیل پایین‌بودن سطح بهداشت مراکز یا تأثیر عوامل دیگر مانند کم‌بودن نمونه‌ها باشد که عامل ایمنی را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

شاید اگر تعداد نمونه‌ها بیشتر بود اختلاف آماری معنی‌دار می‌شد؛ به هر حال در زمان انجام تحقیق حاضر، تنها همین تعداد افراد مبتلا به سندرم داون در مؤسسات دولتی تهران نگهداری می‌شدند و چندتایی نیز به لحاظ پزشکی قادر به دادن نمونه خون نبودند.

نتیجه‌گیری و پیشنهادات

طبق نتایج این تحقیق، شیوع HBsAg در گروه DS ۸٪

منابع:

- 1- Bahramn & Vaughan; Nelso. Text Book of Pediatrics. 13th ed. Philadelphia; Saunders: 1987; Vol. 1: 254-36.
- 2- Lockitch G, Puterman M, Godolphin W, Sheps S, Tingle AJ, Quigley G. Infection and immunity in Down syndrome: a trial of long-term low oral doses of zinc. J Pediatr 1989 May; 114 (5): 781-87.

- 3- Margie Patlak Drs. Baruch Blumberg. Beyond Discovery. National Academy of Sciences Washington DC Copyright 2001 Google.
- 4- Dicks J, Dennis E. Down's Syndrome and Hepatitis, and Evaluaiton of Carrier Status. J Am Dent Assoc 1989 May ; 114: 637-39.
- 5- Ugeskr L. HBV and HCV among mentally retarded Denmark (Down's Syndrome) HBV Research- List-Owner @ mail list-Com 19. Oct 1999. Google.
- 6- Zali MR, Mohammad K, Farhadi A. Edpidemiology of hepatitis B in the Islamic Republic of Iran. The Academy of Medical Sciences Secretary of Research. 1999-2000 Googel.
- 7- Farzadegan, H, Shamszad M, Noori-Arya K. Epidemiology of Viral Hepatitis among Iranian Population a Viral Marker Study. Ann Acad Med Singapore 1980; 9:114-8. Google.
- 8- Malekzadeh R, Khatibian M, Rezvan H. Viral Hepatitis in the World and Iran. I Ir Med Council 1997; 15: 183-200. Google.
- 9- Philip B, May Jr. Thyroid Dysfunction in Dow's Syndrome. Developmental Medicine Riviews and Reports Volume 1. Number Z. October 1998. Google.
- 10- Maynard JE, Hepatitis B. Global importance and need for control. Vaccine 1990; 8 (Suppl): 18-20. Google.