

بررسی شیوع ویروس HTLV-1 در بیماران تالاسمی دریافت کننده مکرر خون در شهر تهران در سال ۱۳۸۲

چکیده

زمینه و هدف: ویروس (Human T-cell Lymphotropic Virus type-1)HTLV-1 از گروه رترووویروس‌ها است که عامل شناخته شده بیماری لوسومی سلول T بزرگسالان (Adult Tcell leukemia/lymphoma=ATLL) و بیماری میلوباتی وابسته به ویروس HTLV-1، فلج اسپاستیک حاره‌ایی (HTLV-1-Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis=HAM/TSP) می‌باشد. یکی از روش‌های عمدۀ انتقال این ویروس از طریق دریافت فراورده‌های خونی است. این مطالعه به منظور دست‌یابی به شیوع ویروس فوق در بیماران تالاسمی ساکن در شهر تهران که به صورت مستمر خون دریافت می‌کنند، انجام شده است.

روش کار: این مطالعه توصیفی از نوع مقطعی بر روی ۱۷۵ مورد بیمار تالاسمی، شامل ۱۰۱ بیمار مذکور و ۷۴ بیمار مونث صورت گرفت. سرم‌های بیماران به روش ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) مورد غربالگری Anti HTLV-1 قرار گرفتند. موارد مثبت در آزمایشات غربالگری اولیه به روش Western blot Western blot تایید و تعیین تایپ شدند. نتایج توصیفی حاصله با استفاده از آزمون آماری کای دو (Chi Square) در دو جنس مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: شیوع Anti HTLV-1 در کل بیماران مورد مطالعه برابر با ۶/۳٪، در بیماران مذکور، ۶/۹٪ و در بیماران مونث، ۵/۴٪ بود. در این مطالعه اختلاف شیوع آنتی‌بادی در دو جنس از نظر آماری معنی‌دار نبود. میزان شیوع با تعداد واحد خون دریافتی و سن بیماران ارتباط مستقیم داشت. به طوری که با استفاده از منحنی‌های ROC (Receivor Operating Characteristic) سن ۲۱ سالگی به عنوان شاخصی برای افزایش ریسک ابتلا به بیماری تعیین شد.

نتیجه‌گیری کلی: با توجه به شیوع قابل توجه Anti HTLV-1 در بیماران مورد مطالعه به نظر می‌رسد شیوع عفونت در بین اهداء کنندگان شهر تهران نیز قابل توجه باشد.

کلیدواژه‌ها: ۱ - HTLV-1 ۲ - بیماران تالاسمی ۳ - انتقال خون

تاریخ دریافت: ۸۳/۷/۲۹، تاریخ پذیرش: ۸۴/۳/۷

I) پاتولوژیست، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران (*مؤلف مسؤول).

II) استادیار گروه پاتولوژی، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان ستارخان، خیابان نیایش، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

III) استاد و فوق تخصص انکولوژی و بیماری‌های خونی در کودکان، بیمارستان کودکان حضرت علی‌اصغر(ع)، خیابان شریعتی، خیابان وحید دستجردی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

IV) دانشیار گروه بیوشیمی، مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران، تهران، ایران.

V) پاتولوژیست.

مقدمه

این خود، احتمال شیوع بالای این عفونت در دیگر مناطق ایران علاوه بر ناحیه خراسان را مطرح می‌کند. این تحقیق به منظور بررسی شیوع ویروس HTLV-1 و مقایسه آن، در دو جنس در بیماران تالاسمی مراجعه کننده به بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر(ع) و درمانگاه بیماران تالاسمی شهرستان تهران که به صورت مستمر خون دریافت می‌کردند، صورت گرفت.

روش بررسی

این تحقیق مطالعه‌ای مقطعی - توصیفی است که بر روی ۱۷۵ بیمار مبتلا به تالاسمی با میانگین سنی $18/1\pm 1$ سال، شامل ۱۰۱ بیمار مذکور با میانگین سنی $19\pm 1/5$ سال و ۷۴ بیمار مونث با میانگین سنی $16/9\pm 1/6$ سال که طی شهریور و مهرماه سال ۱۳۸۲ برای دریافت خون به درمانگاه خون بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر(ع) و درمانگاه بیماران تالاسمی وابسته به سازمان انتقال خون ایران واقع در شهر تهران مراجعه کرده بودند، صورت گرفت.

شرایط افراد شرکت کننده در مطالعه شامل ابتلاء به تالاسمی، دریافت خون به صورت روتین حداقل به مدت ۳ سال به طور مداوم و دریافت خون صرفاً در شهرستان تهران، بود.

پس از کسب رضایت از بیمار یا از موکل وی برای شرکت در مطالعه، به میزان ۳ میلی‌لیتر خون لخته تهیه و سرم آن جدا و تا هنگام آزمایش در ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. در پایان، نمونه‌های جمع‌آوری شده به روش (ELISA) با استفاده از کیت ساخت شرکت Diagnostics GeneLabs مورد آزمایش غربالگری قرار می‌گرفتند. موارد مثبت در مرحله اول، مثبت اولیه قلمداد می‌شد و مجدداً نمونه مزبور در ۲ نوبت مورد آزمایش قرار می‌گرفت. اگر حداقل یکی از نمونه‌ها مثبت می‌شد، آن نمونه به عنوان مثبت تکراری ثبت می‌گردید. بر روی نمونه‌های مثبت تکراری آزمایشات تکمیلی به روش وسترن بلات با استفاده از کیت 2.4 HTLV Blot برای تایید و تعیین تایپ انجام می‌شد.

ویروس HTLV-1 اولین بار توسط پوئز (Poiesz) در سال ۱۹۸۰ در انسان شناخته شد.^(۱) این ویروس از گروه رتروویروس‌ها است که عامل شناخته شده دو بیماری ATLL و HAM/TSP می‌باشد.^(۲) راه‌های عمدۀ انتقال این ویروس از طریق دریافت فراورده‌های خونی حاوی سلول‌های آلوه^(۳)، از مادر آلوه به فرزند (در زمان حاملگی)، در حین زایمان و در هنگام شیردهی^(۴)، روابط جنسی (خصوصاً از مرد به زن و نیز در افرادی با رفتارهای نامتعارف جنسی)^(۵) و استفاده مشترک از سرسوزن‌های آلوه در بین معتادان تزریقی می‌باشد.^(۶)

انتقال از طریق خون، ناشی از دریافت فراورده‌های خون کامل، خون فشرده، پلاکت و لکوسیت‌ها می‌باشد. انتقال از طریق پلاسمما تا کنون گزارش نشده است.^(۷) خطر ابتلاء به عفونت از طریق فراورده‌های آلوه بین ۶۳٪-۴۴٪ بیان شده است که شدیداً وابسته به مدت زمان نگهداری فراورده‌ها است.^(۸) ۱۱٪ افراد مبتلا به عفونت چهار بیماری‌های ناشی از عفونت می‌گردند.^(۹)

این عفونت در جوامع پرخطر از جمله بیماران تالاسمی که از گروه‌های عمدۀ دریافت کننده فراورده‌های خونی هستند، در افراد دارای روابط نامتعارف جنسی، معتادان مواد تزریقی و خانواده‌های دارای فرد آلوه متمرکز می‌گردد. لذا مطالعه بر روی این جوامع می‌تواند نشان دهنده شیوع عفونت در کل جامعه مرجع باشد. اگر چه این ویروس انتشار جهانی دارد اما در مناطقی از جهان از جمله جنوب شرقی ژاپن (۲۵٪-۸٪)، اوگاندا (۸٪)، گینه نو (۹٪)، زائیر (۲٪)، جمهوری دموئیکن (۲٪) و شهرستان مشهد در ایران (۳٪) به صورت اندمیک وجود دارد.^(۱۰)

در دو مطالعه‌ای که اخیراً بر روی اهداء کنندگان خون شهرستان مشهد صورت گرفته، شیوع این عفونت ۷۷٪ و ۱۶٪ گزارش شده است.^(۱۱) بر اساس نتایج حاصل از مطالعات صورت گرفته بر روی بیماران تالاسمی شهرستان‌های شیراز^(۱۲)، زاهدان و زابل^(۱۰)، شیوع عفونت در این دو مطالعه به ترتیب ۵٪ و ۶٪ گزارش شده است که

در بررسی‌های به عمل آمده با استفاده از منحنی‌های ROC، سن ۲۱ سالگی به عنوان نقطه بارز افزایش احتمال پیدایش Anti HTLV-1 در جمعیت مورد مطالعه می‌باشد. (Area under Curve=0.785, PValue=0.002) [Sensitivity=90%, Specificity=67.5%] که از ۱۷۵ نفر جمعیت مورد مطالعه، ۱۱۲ مورد (۵۹ مورد مذکر و ۵۳ مورد مومنث) زیر ۲۱ سال سن داشتند. در این گروه سنی تنها ۱ مورد دختر ۱۱ ساله دارای نتیجه سرولوژی مثبت بود، ۶۳ مورد باقیمانده (شامل ۴۲ مورد مذکر و ۲۱ مورد مومنث) در گروه سنی ۲۱ سال و بالاتر قرار داشتند. در این گروه سنی ۷ مورد مذکر و ۴ مورد مومنث دارای سرولوژی مثبت بودند.

بحث

اهمیت عده عفونت ویروس HTLV-1 ابتلا به لوکمی (ATL) و بیماری عصبی HAM/TSP است.^(۲) یکی از راههای اصلی انتقال این عفونت، دریافت فرآورده‌های خونی حاوی سلول‌های آلوود است.^(۳) از آن جایی که بیماران تالاسمی از گروه‌های عده دریافت کننده فرآورده‌های خونی هستند، لذا این عفونت همانند دیگر عفونت‌های ناشی از انتقال

با توجه به نتایج حاصله و استفاده از آمار توصیفی؛ شیوع خام، درصد شیوع و فاصله اطمینان درصد شیوع با ضریب اطمینان ۹۵٪ به دست آمد. مقایسه شیوع ویروس HTLV-1 در دو جنس با استفاده از آزمون Chi Square صورت گرفت.

نتایج

بر روی ۱۷۵ بیمار آزمایشات غربالگری به روش ELISA انجام شد که ۱۲ مورد از آنها نتیجه مثبت تکراری داشتند. آزمایشات تکمیلی به روش وسترن بلات بر روی این ۱۲ مورد انجام شد که ۱۱ مورد (۷ مذکر و ۴ مومنث) از آنها تایید شدند که تمام آنها از نوع HTLV-1 بودند. با استفاده از آمار توصیفی میزان شیوع سرولوژی مثبت عليه ویروس HTLV-1 با اطمینان ۹۵٪ در کل جمعیت مورد مطالعه برابر با ۶/۳٪ (۰/۹٪-۰/۳٪)، در افراد مذکور، (۰/۱٪-۰/۸٪) و در افراد مومنث، (۰/۵٪-۰/۱٪) به دست آمد. در این مطالعه اختلاف شیوع Anti HTLV-1 در دو جنس با استفاده از آزمون Chi Square معنی‌دار نیست (Chi Square Test PValue = Not Significant). دیگر یافته‌های مربوط به مطالعه در جدول شماره ۱ نشان داده شده است.

جدول شماره ۱- یافته‌های جمعیت مورد مطالعه به تفکیک جنس و نتایج سرولوژی

توزیع بر حسب جنس	پارامترهای مورد مطالعه	کل جمعیت مورد مطالعه	موارد HTLV-1 (+)	موارد HTLV-1 (-)
هر دو جنس	میانگین(±2SE) سنی بر حسب سال	۲۵/۷±۰/۶	۱۸/۱±۰/۱	۱۷/۶±۰/۱
تمام عمر	میانگین(±2SE) کل خونگیری بر حسب واحد در	۷۱۳±۲۵۹	۴۴۲±۴۸	۴۲۴±۴۷
مذکور	میانگین(±2SE) کل خونگیری بر حسب واحد در ماه	۲/۳۲±۰/۰	۱/۹۶±۰/۰۱	۱/۹۳±۰/۰۱
مومنث	میانگین(±2SE) سنی بر حسب سال	۲۸±۷/۳	۱۹±۱/۶	۱۸/۴±۱/۰
تمام عمر	میانگین(±2SE) کل خونگیری بر حسب واحد در	۷۰/۶±۲۵۵	۴۷۱±۶۶	۴۵۴±۶۵
مذکور	میانگین(±2SE) کل خونگیری بر حسب واحد در ماه	۲/۰/۷±۰/۰۲	۲/۰/۱±۰/۰۲	۲/۰۰±۰/۰۱
مومنث	میانگین(±2SE) سنی بر حسب سال	۲۱/۸±۷/۹	۱۶/۹±۱/۶	۱۶/۶±۱/۸
تمام عمر	میانگین(±2SE) کل خونگیری بر حسب واحد در	۷۷۶±۴۱۵	۴۰/۱±۶۹	۳۸۳±۶۷
میانگین(±2SE) کل خونگیری بر حسب واحد در ماه	۲/۷۵±۰/۰۹	۱/۸۹±۰/۰۲	۱/۸۴±۰/۰۲	

کرده‌اند که ۷٪ موارد مثبت، دارای 2-HTLV بوده‌اند.^(۸) با توجه به این مطالعه و مطالعات مشابه، نتایج بیانگر آن است که اولاً: علاوه بر شمال شرق ایران، ابتلا به ویروس 1-HTLV احتمالاً در دیگر مناطق ایران نیز شایع می‌باشد، ثانیاً: ابتلا به ویروس 2-HTLV اگرچه ممکن است در ایران وجود داشته باشد اما بسیار ناشایع می‌باشد و ثالثاً: عدم اختلاف شیوع در دو جنس در این مطالعه وجود اختلاف شیوع در دو جنس در مطالعه بر روی اهداء کنندگان خون در مشهد، احتمالاً به علت تفاوت روش‌های انتقال ویروس در دو گروه مورد مطالعه می‌باشد. در گروه دوم انتقال عمدتاً از طریق جنسی صورت گرفته است که در این روش افراد مونث شرایط مساعدتری برای ابتلا به این عفونت دارند. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که شیوع عفونت در جمعیت تالاسمی شهر تهران بالا است. این میزان شیوع خصوصاً ارتباط تنگاتنگی با سن دارد که همراه با افزایش دریافت خون در این گروه می‌باشد. این میزان شیوع بالای ویروس 1-HTLV در جمعیت تالاسمی مورد مطالعه، روش میان‌بری برای یافتن دیدگاهی از وضعیت شیوع آن در جامعه تغذیه کننده فراورده‌های خونی بیماران مبتلا به تالاسمی می‌باشد.

با توجه به این موضوع احتمالاً شیوع این عفونت در اهداء کنندگان خون در شهر تهران قابل توجه است. بنابراین طراحی مطالعه‌ای گستردۀ برای به دست آوردن میزان شیوع عفونت در اهداء کنندگان خون در شهر تهران، برآورده زینه‌های اقتصادی و روانی مربوط به برنامه‌های مختلف غربالگری^(۹) (بر روی تمام اهداء کنندگان خون، بر روی اهداء کنندگان جدید و تکرار آن بعد از مدت زمان خاص، بر روی اهداء کنندگان با شرایط سنی و جنسی خاص و بالاخره تلفیقی از موارد فوق) و تعیین تأثیر هر کدام از برنامه‌های غربالگری در کاهش عوارض ناشی از انتقال عفونت از طریق خون را الزامی می‌سازد.

با ارزیابی میزان تاثیر هر کدام از برنامه‌های غربالگری در جلوگیری از عوارض عفونت، هزینه مصرفی، اولویت‌های بهداشتی و شرایط اقتصادی کشور می‌توان تصمیمی صحیح

خون در این گروه تجمع خواهد یافت. مطالعه بر روی بیماران مبتلا به تالاسمی، تخمینی از شیوع عفونت را در جامعه تغذیه کننده فراورده‌های خونی مورد نیاز این گروه ممکن خواهد ساخت.

این مطالعه نشان داد که شیوع سرولوژی Anti HTLV در جمعیت مورد مطالعه برابر با ۶/۶٪ (در افراد مذکور در افراد مونث ۵/۴٪) می‌باشد. تمام موارد دارای سرولوژی مثبت، تایپ 1-HTLV را نشان دادند. در این مطالعه اختلاف شیوع در دو جنس از نظر آماری معنی‌دار نبود (P.Value=Non Significant). دو مطالعه مشابه در شهرستان شیراز^(۱۰) و شهرستان‌های زاهدان و زابل^(۱۱) نیز صورت گرفته است و شیوع Anti HTLV در این دو مطالعه به ترتیب ۲۵/۵٪ و ۱/۶٪ گزارش شده است.

موارد مورد مطالعه در شیراز مبتلا به تالاسمی مژوز بوده و حدائق به مدت ۵ سال به صورت روتین خون دریافت کرده بودند و دامنه سنی آنها بین ۷-۳۲ سال بود. در صورتی که موارد مورد مطالعه در شهرستان‌های زاهدان و زابل تنها مبتلا به تالاسمی مژوز و میانگین سنی آنها ۵/۵±۰/۵ سال بود. با توجه به شرایط افراد شرکت کننده در این دو مطالعه و مطالعه فعلی مقداری از این اختلافات قابل پیش‌بینی است. اما به هر حال به نظر می‌آید، اختلاف در شیوع این ویروس در نواحی تحت مطالعه وجود داشته باشد. آزمایشات تکمیلی بر روی نتایج به دست آمده در شیراز صورت نگرفت، اما نتایج آزمایشات تکمیلی در مطالعه زاهدان و زابل نشان داد که تمام موارد مثبت، دارای Anti HTLV-1 بوده‌اند. مطالعات متعددی، شمال شرق ایران را در شمار مناطق اندمیک ابتلا به این عفونت می‌دانند.^(۸، ۹)

در مطالعه‌ای که در شهرستان مشهد بر روی اهداء کنندگان خون صورت گرفته بود، شیوع Anti HTLV ۷۷/۷٪ گزارش کرده بود که در افراد مونث شیوع آن بیشتر بوده است. هیچ کدام از موارد، Anti HTLV-2 نداشتند.^(۷) در مطالعه دیگر بر روی اهداء کنندگان خون در این شهرستان شیوع Anti HTLV را ۱/۱۶٪ گزارش

Buines Aires, Argentina. Clin Infect Dis; 2003. 15: 348-52.

7- Abbaszadegan MR, Gholamin M, Tabatabaei A, Farid R, Houshmand M, Abbaszadegan M. Prevalence of human T-Lymphotropic virus type I among Blood Donors from Mashhad, Iran. Journal of Clinical Microbiology; 2003. 41: 2593-2595.

8- Tavanai Sani A. Serologic prevalence of HTLV among Blood Donors in Mashhad (Northeastern Iran). Arch Iran Med; 2001. 4: 25-6.

9- Ghaderi A, Habib-Agahi M. high prevalence of Anti-HCV and HTLV-1 Antibodies in Thalassemia-Major patients of Southern Iran. Iran J Med Sci; 1996. 21: 62.

۱۰- مرادی - عبدالوهاب، یعقوب نژاد - زهرا، محققی - امیرحسین، شهرکی - شهرام، برگی - ابابلطف، فیروزکوهی - محمدرضا، میرمقدم - ابراهیم، رخشانی - مالک، صانعی مقدم - مالک. سروپیدمیولوژی ویروس HTLV-1 در بیماران تالاسمی مازور شهرهای زاهدان و زابل در سال ۱۳۸۰، مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی زنجان، سال ۱۳۸۲ (۴۳): ۴۷-۴۲.

11- Tynell E, Andersson S, Lithander E, Arneborn M, Blomberg J, Hansson H B, et al. Screening for Human T-Cell leukemia/Lymphoma Virus among Blood Donors in Sweden Cost-effectiveness analysis. Br Med J; 1998. 316:1417-22.

برای اجرای برنامه غربالگری مناسب و یا عدم اجرای برنامه غربالگری گرفت. با توجه به مطالعات دیگر^(۹، ۱۰) به نظر می آید این برنامه باید در سطح کشوری نیز تدوین گردد.

تقدیر و تشکر

این تحقیق با استفاده از حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی - درمانی ایران در قالب طرح تحقیقاتی(شماره ثبت: پ/۸۴) انجام گردیده، که بدین وسیله نویسندها مقاله مراتب تقدیر و تشکر خود را از مسؤولین آن مرکز، پرسنل محترم درمانگاه تالاسمی وابسته به سازمان انتقال خون، درمانگاه خون و آزمایشگاه بیوشیمی بیمارستان کودکان حضرت علی اصغر(ع) و مرکز تحقیقات سلوالی - مولکولی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی ایران ابراز می دارند.

منابع

1-Poiesz, BJ, Ruscetti FW, Gadzar AF, Bun PA, Minna JD, Gallo RC. Detection and isolation of type C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of patients with cutaneous T-Cell lymphoma. Proc Natl Acad Sci USA; 1980. 77:7415-7416.

2- Stephen P. Human T -Cell Leukemia Virus Types 1 and 2. In: David M, Peter M. editors Text book of virology of fields. 3rd ed. Philadelphia, USA: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p.1941-1970.

3-Kleinmann S, Swanson P, Allain JP, Lee H. Transfusion transmission of human T-Lymphotropic virus types I and II serologic and polymerase chain reaction results in recipients identified through look-back investigations. Transfusion; 1993. 33: 4-6.

4- Ando Y, nakano S, Saito K, Kakimoto K, Tanigava T, Ekuni Y, et al. Long-term follow up study of vertical HTLV-1 infection in children breast-fed by seropositive mothers. Journal of infection; 2003. 46: 177-179.

5- Murphy EL, Figueroa JP, Gibbs WN, Brathwaite A, Holding-Cobham M, Waters D, et al. Sexual transmition of human T-Lymphotropic virus type I (HTLV-1). Ann Intern Med; 1989. 111: 555-60.

6- Weissenbacher M, Rossi D, Radulich G, Sosa-Estani S, Vila M, Vivas E, et al. High Seroprevalence of blood born viruses among street-recruited injection drug users from

Assessment of the Prevalence of Human T-Lymphotropic Virus type 1 among Thalassemic Patients with Frequent Blood Transfusion in Tehran in 2003

**Gh.R. Anaraki Mohammadi, MD A.R. Sadeghipour, MD*
P. Vossough, MD I. Nour Mohammadi, PhD
A.M. Mirnateghi, MD

Abstract

Background & Objective: Human T-Lymphotropic Virus type 1(HTLV-1) is a human retrovirus which has been known to cause Adult T-Cell Leukemia/Lymphoma(ATLL), HTLV-1 Associated Myelopathy/Tropical Spastic Paraparesis(HAM/TSP) and some other inflammatory disorders. One of the important pathways of transmission of this infection is transfusion of blood and its products. This study was designed to find seroepidemiologic prevalence of HTLV-1 infection in thalassemic patients with frequent blood transfusion and compare it between male and female population in Tehran province.

Method: This cross-sectional epidemiologic study was performed on 175 cases including 101 males and 74 females. Serum samples were screened for Anti HTLV by using ELISA method. The positive samples of screening test were serotyped and confirmed by Western Blot analysis. Results were analyzed by using subjective statistical parameters and compared between males and females by Chi Square test.

Results: Prevalence of Anti HTLV-1 was 6.3% in our studied patients, including 6.9% in males and 5.4% in females. This study revealed no significant statistical difference in Anti HTLV-1 prevalence between males and females but showed that prevalence of HTLV-1 infection correlated with increasing age and numbers of received blood units. Also by using ROC curves, the age 21 was defined as an indicator for increasing risk of HTLV-1 infection in our study.

Conclusion: With respect to the high prevalence of Anti HTLV-1 in the studied population, it can be expected that prevalence of HTLV-1 infection in blood donor population in Tehran would be considerable.

Key Words: 1) HTLV-1 2) Thalassemic Patients 3) Blood Transfusion

D Pathologist, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran. (*Corresponding Author)

II) Assistant Professor of Pathology, Hazrat Rasoul-e-Akram Hospital, Niayesh St., Sattarkhan Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

III) Professor of Pediatric Hematology and Oncology. Hazrat Ali asghar Hospital. Zafar St., Shariati Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.

IV) Associate Professor of Biochemistry, Cellular and Molecular Research center, Hemmat Highway, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.

V) Pathologist.