

بررسی فراوانی سرولوژی مثبت و آلودگی به ویروس هپاتیت C و عوامل مرتبط با آن در میان بیماران هموفیلی کشور مراجعه کننده به درمانگاه جامع هموفیلی تهران

سید امیر موسویان^۱، فرهاد منصوری^۱، احمد سرایی^۱، آناهیتا صادقی^۲، شاهین مرآت^۱

^۱مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
^۲پژوهشگر، بخش داخلی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

بیماری هموفیلی از جمله بیماریهای مادرزادی است که به واسطه کمبود فاکتورهای انقادی، در طول عمر خود نیاز همیشگی به فاکتورهای انقادی دارند و درنتیجه یکی از بزرگترین مصرف کننده های فرآورده های خونی و یکی از گروه های مهم آلودگی به ویروس HCV محسوب می شوند. در این مطالعه بررسی فراوانی آلودگی به ویروس هپاتیت C در بیماران هموفیلی کشور مراجعه کننده به درمانگاه جامع هموفیلی تهران مورد بررسی قرار گرفته است.

روش بررسی:

در این مطالعه مقطعی (Cross-Sectional) کلیه پرونده های موجود در درمانگاه جامع هموفیلی تهران از آذرماه ۱۳۸۲ تا مرداد ۱۳۸۴ موراد ارزیابی قرار گرفتند. بیمارانی که نتایج آزمایش HCVAb آن ها موجود بود، وارد مطالعه شدند.

یافته ها:

از ۱۱۷۰ بیمار بررسی شده، ۱۰۹۵ نفر دارای اطلاعات مربوطه بودند و از این تعداد ۸۰۲ نفر (۷۲/۳٪) دارای سرولوژی مثبت بر علیه هپاتیت C بودند. شیوع ژنتیک ۱ از همه بیشتر بود (۶۰٪) و سپس ژنتیک ۳ با ۳۸٪ شایع ترین بود. از میان بیماران با سرولوژی مثبت، ۱۰٪ دارای HCV RNA منفی بودند.

نتیجه گیری:

با توجه به شیوع بالای آلودگی به ویروس هپاتیت C در بیماران هموفیل و در نظر گرفتن عوارض آن و هم چنین خطر انتقال آلودگی از این بیماران به افراد در تماس، ضروری است کلیه بیماران هموفیل از نظر آلودگی به هپاتیت C مورد ارزیابی قرار گیرند تا در صورت اثبات وجود عفونت تحت درمان مناسب قرار گیرند.

کلید واژه: هپاتیت C، هموفیلی، ایران

گوارش/دوره ۱۶، شماره ۳/پاییز ۱۳۹۰-۱۷۴/۱۶۹

نویسنده مسئول:

مرکز تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

تلفن: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۱۱۱

نمبر: ۰۲۱-۸۲۴۱۵۴۰۰

پست الکترونیک: merat@ams.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۰/۵/۲۰

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۰/۶/۲۱

تاریخ پذیرش: ۹۰/۶/۲۲

1. Hepatitis C Virus
2. Hepatitis B Virus

بیماران به خود اختصاص داده اند. البته در سال‌های اخیر با بکارگیری روش‌های موثر غرباً لگری این خطر به حداقل کاهش یافته است. هموفیلی شایع‌ترین بیماری ارشی خونریزی‌دهنده است که از طریق توارث، مغلوب وابسته به جنس به فرزندان منتقل می‌شود و به دلیل نوع توارث، تعداد مبتلایان جنس مذکور بسیار بیشتر از جنس مونث است.^{(۸) و (۹)} بیشترین تعداد عفونت یافنگان HCV در میان بیماران دریافت کننده فاکتور در نیمه دوم دهه ۱۹۸۰ میلادی بوده اند و از این تعداد ۷۰ تا ۹۵ درصد همچنان به HCV آلوده می‌باشند.^(۱۰-۱۳)

طبق آخرين اطلاعات مرکز هموفیلی ایران، مبتلایان به اين عارضه در سطح کشور حدود ۵ هزار نفر می‌باشد اینان برای پیشگیری از عوارض مهم این اختلال خونریزی دهنده (در مناطقی مانند مفاصل و احشاء) در موقع مواجهه با ترومای ناخواسته، جراحی، فعالیت‌های تفریحی ورزشی ... نیاز به استفاده از فاکتورهای انعقادی دارند و در نتیجه یکی از بزرگترین مصرف کننده‌های فراورده‌های خونی و یکی از گروههای مهم در معرض ابتلاء و آلودگی به ویروس HCV محسوب می‌شوند.

هدف از مطالعه حاضر، بررسی فراوانی آلودگی به ویروس هپاتیت C در بیماران هموفیلی کشور مراجعت کننده به درمانگاه جامع هموفیلی تهران می‌باشد.

روش بررسی:

در این مطالعه مقطعی (Cross-Sectional)، اطلاعات بیماران هموفیلی درمانگاه جامع هموفیلی تهران از آذر ماه ۱۳۸۲ تا مرداد ۱۳۸۴ از پرونده‌های این مرکز استخراج شد.

بیماران مبتلا به بیماریهای ارشی انعقادی مراجعه کننده به درمانگاه جامع هموفیلی تهران که در آن مرکز پرونده داشتند، واحد شرایط ورود به مطالعه بودند. بیماریهای ارشی انعقادی شامل ابتلا به هموفیلی A (کمبود فاکتور ۸)، هموفیلی B (کمبود فاکتور ۹)، بیماری گلنزم و سایر اختلالات ارشی انعقادی بود. بیمارانی که اطلاعات مربوط به ابتلا به هپاتیت C نداشتند، (شامل HAVAb و HCVRNA) وارد مطالعه نشدند.

بانک اطلاعات با استفاده از نرم افزار Access ۲۰۰۳، با همکاری مرکز هموفیلی طراحی گردید و اطلاعات بیماران به طور مستقیم در این بانک اطلاعات ثبت گردید. هم چنین دو فرم شامل فرم شماره یک (ارزیابی کبدی بیماران هموفیلی) و فرم شماره دو (ارزیابی کبدی بیمارانی که هپاتیت C داشته و تحت درمان قرار گرفته اند) طراحی گردید تا در مواردی که نتوان اطلاعات بیماران به طور مستقیم در بانک اطلاعات ثبت کرد، ابتدا وارد این فرم شده و سپس در بانک اطلاعات ثبت شود.

اطلاعات خام جمع آوری شده از طریق پرونده‌ها پس از کدبندی وارد کامپیوتر شد. در تجزیه و تحلیل داده‌ها از نرم افزار SPSS نسخه ۱۳/۵ استفاده شد.

در رده دوم پس از آن (HBV) قرار دارد، (بیش از ۳۷۰ میلیون نفر از جمعیت جهان به ویروس هپاتیت B و حدود ۲۰۰ میلیون به هپاتیت C آلوده اند.^(۲)) هپاتیت C یکی از مهم ترین و شایع‌ترین انواع هپاتیت‌های ویروسی محسوب می‌شود در ۵۰ تا ۷۰ درصد بیماران مبتلا به عفونت HCV، عفونت به هپاتیت مزمن منجر می‌گردد.^(۳)

وجود خصوصیات منحصر به فرد این ویروس هم اکنون آن را به عنوان یکی از گرفتاریهای قابل توجه در راه ارتقای سطح بهداشت جهانی مطرح کرده است . علیرغم تمام تلاش‌ها هیچگاه واکسن قابل ارائه ای برای HCV وجود نداشته است از طرفی عدم پاسخ موثر سیستم ایمنی (لوفوسیت‌های T) در برابر این ویروس و تمایل فطری آن به جهش یافتن موجب شده است تا ویروس هپاتیت C نسبت به هپاتیت B، تمایل بیشتری به مزمن شدن و ماندگاری در بدن میزبان خود داشته باشد تا HCV جایی که طبق آخرین برآورد، نزدیک به ۸۵ درصد افرادی که با HCV مواجهه یافته اند قادر به دفع آن از بدن نخواهند بود^(۴-۶) حدود ۲-۵ درصد مبتلایان به سیروز ناشی از HCV مزمن به سرطان کبد (کارسینوم هپاکتو سلولار) که جزء کشنده ترین انواع سرطان است دچار خواهند شد.^(۷)

از جمله مهم ترین راههای انتقال HCV عبارتند از: ترانسفیوژن (انتقال خون و فرآورده‌های آلوده که مورد بحث ما است)، تلقیح ویروس به بدن توسط سرسوزن و سرنگ آلوده، تماس جنسی، پیوند عضو... بدین ترتیب افراد در معرض خطر جامعه شامل : بیماران دریافت کننده فرآورده‌های خونی (بخصوص آنهایی که به طور مداوم در طول عمر خود از این فرآورده‌ها استفاده می‌کنند) معتقدان تزریقی، دریافت کننده‌های اعضای پیوند، هم چنین افراد دچار ضعف ایمنی اولیه یا اکتسابی هستند .

در این میان مبتلایان به بیماریهای خاص دریافت کننده فرآورده‌های خونی در معرض شدید انتقال عفونت HCV قرار دارند و از این نظر برای ما حائز اهمیت است . این ویروس از طریق فرآورده‌هایی چون خون کامل، خون فشرده،(packed cell) پلاکت، پلاسمما و به خصوص فاکتورهای انعقادی (مورد استفاده بیماران هموفیلی) انتقال می‌یابد. جدول ۱ نمایانگر میزان تقریبی عفونت با HCV در گروه بیماری‌های خاص در ایران می‌باشد.

همانطور که می‌بینیم، بیماران هموفیلی بخش قابل توجهی را در بین این **جدول ۱: میزان تقریبی عفونت با HCV در گروه بیماری‌های خاص در ایران با سابقه تزریق خون و فرآورده‌های آن**

بیماری	درصد
تالاسمی	۳۰
نارسایی مزمن کلیه تحت همودیالیز	۲۰
هموفیلی و بیماری‌های مشابه	۷۰
معتمدان تزریقی	۴۰

فراوانی HCV در بیماران هموفیلی

جدول ۲: شیوع سنی سرولوژی مثبت بر علیه ویروس هپاتیت C

درصد HCVAb مثبت	تعداد	گروه سنی
۷۲	۲۶۱	۱۰-۱۹
۸۳	۳۵۲	۲۰-۲۹
۸۴/۹	۱۸۵	۳۰-۳۹
۷۷	۱۲۶	۴۰-۴۹
۸۰	۴۰	۵۰-۵۹
۷۶/۹	۲۶	۶۰-۶۹
۶۶/۷	۱۵	۷۰-۷۹
۷۵	۴	۸۰-۸۹

را در مطالعات مختلف در ایران و چند کشور جهان در شرایط مختلف جمع‌بندی کرده است. در بررسی شیوع HCVAb در میان گروه‌های سنی مختلف نیز دیده می‌شود که این عدد تقریباً ثابت بوده و حدود ۷۰٪ می‌باشد. لازم به تذکر است که بیمارانی که در این مطالعه بررسی شده اند مربوط به قبل از زمانی می‌باشند که غربالگری فرآورده‌های خونی برای HCV شروع شود. انتظار می‌رود در افزاد جوان تر که پس از غربالگری فرآورده‌های خونی به دنیا آمده اند شیوع HCV به سرعت کاهش یابد.

یافته‌ها:

از مجموع ۱۱۷۰ پرونده مورد بررسی، ۱۰۹۵ مورد دارای آزمایش‌های HCVRNA یا HAVAb بودند که وارد مطالعه شدند که ۱۰۷۶ نفر (۹۸/۳٪) مذکر و تنها ۱۹ نفر (۱/۷٪)، موئیت بودند. توزیع سنی جمعیت مورد مطالعه، بین ۱ تا ۸۳ سال بست آمد. میانگین سنی ۲۷/۵ سال بود کلیه بیماران دارای آزمایش HCVAb بودند که جمیعاً ۸۰۲ نفر مثبت بودند (۷۲/۳٪). شیوع HCVAb مثبت در گروه‌های سنی مختلف در جدول ۲ آورده شده است، در ۲۹۱ مورد آزمایش ژنوتیپ HCV موجود بود که ۶۰٪ ژنوتیپ ۱، ۱٪ ژنوتیپ ۲، ۳۸٪ ژنوتیپ ۳ و ۰/۵٪ ژنوتیپ ۶ بودند. آزمایش HCVRNA در ۷۰۶ مورد وجود داشت که مثبت بود. البته لازم به تذکر است که در بسیاری از بیمارانی که HAVAb منفی بوده است HCVRNA انجام نشده، لذا درصد فوق نمایانگر کل بیماران نمی‌باشد. اما در همین تعداد ۷۳ بیمار (۱۰٪) دارای HCVAb مثبت ولی HCVRNA منفی بوده اند که می‌تواند نمایانگر Spontaneous HCV Clearance یا False Positive باشد.

بحث: شیوع کلی سرولوژی مثبت بر علیه هپاتیت C در مطالعه حاضر ۷۳/۲٪ بوده است. میزان شیوع این عفونت در بیماران هموفیلی در کشور ما بین ۴۴/۳ تا ۸۳/۳ در صد متغیر بوده است. جدول ۳ نتایج شیوع هپاتیت C

جدول ۲: شیوع هپاتیت C در بیماران هموفیلی در ایران و چند کشور جهان (۱۲-۲۳ و ۱۴)

نام نویسنده	سال	محل گزارش	تعداد نمونه	درصد شیوع
نصیری طوسی و همکاران	۱۳۷۲	کانون هموفیلی ایران	۲۳۶	۸۳/۳
آقازاده و همکاران	۱۳۷۶	آذربایجان شرقی و اردبیل	۱۰۳	۷۶/۶
قانعی و همکاران	۱۳۷۶	کانون هموفیلی استان گیلان	۱۰۱	۷۱/۳
قمری و همکاران	۱۳۷۷	استان مرکزی	۴۴	۸۱/۸
علویان و همکاران	۱۳۷۹	کانون هموفیلی ایران	۱۷۶	۶۰/۲
ضیایی و همکاران	۱۳۷۹	کانون هموفیلی خراسان	۸۰	۵۵
Zahedi and colleagues	۱۳۸۱	کرمان	۹۷	۴۴/۳
آلتر ^۱ و برتلر ^۲	۱۹۹۰	مرکز هموفیلی نیو انگلند	۱۳۱	۷۶/۳
لوسیانو کالابریک ^۳	۲۰۰۰	برزیل	۲۸۶	۴۲/۲
آریانا باریوزا ^۴	۲۰۰۲	برزیل	۹۰	۶۳/۳
آسیف نغمی ^۵	۲۰۰۹	اسلام آباد پاکستان	۱۰۳	۳۶

1. Alter HJ

2. Brettler DB

3. Luciano Kalabric

4. Adriana P Barbosa

5. Naghmi Asif

دیده می شود، احتمال مزمن شدن بیشتری دارد و بهبود خود به خودی در آن نادر است. این مطلب توسط مطالعات دیگر نیز تأیید شده است. هم چنین در مطالعه حاضر شیوع ژنوتیپ ۱ حدود ۶۰٪ و ژنوتیپ ۳ حدود ۴۰٪ بوده است که با دیگر مطالعات کشور در بیماران غیر هموفیلی هم خوانی نسبی دارد.

نتیجه گیری:

با توجه به شیوع بالای آلودگی به ویروس هپاتیت C در گروه بیماران هموفیل و با در نظر گرفتن عوارض آن و هم چنین خطر انتقال آلودگی از این بیماران به افراد در تماس، کادر پزشکی و افراد خانواده ضروری است. کلیه بیماران هموفیلی از نظر آلودگی به هپاتیت C و سایر ویروس‌های قابل انتقال از راه ترانسفوزیون خون و فرآورده‌های خونی مورد ارزیابی قرار گیرند و بعد از مثبت شدن مارکرهای ویروسی با برنامه‌های درمانی مناسب بیماری درمان گردد.

سپاسگزاری:

ضمن سپاس فراوان از مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران که این مطالعه با کمک مالی آن حمایت شد. از کلیه پرسنل درمانگاه جامع هموفیلی تهران تشکر و قدردانی می گردد.

در بررسی‌های انجام شده در نقاط مختلف دیده می شود که در سال‌های اخیر نسبت به سال‌های گذشته در صد شیوع هپاتیت C کمتر شده است و این می تواند به علت آزمون‌های غربالگری برای HCV باشد. تفاوت‌های درصد شیوع در مکان‌های مختلف می تواند نقش سایر عوامل خطر ابتلا به هپاتیت C مانند مصرف داروهای مخدر تزریقی و روابط جنسی را مطرح کند. البته دقت تست‌های مورد استفاده نیز بر این یافته موثر می باشد. شیوع HCVRNA مثبت در مطالعه حاضر در حدود ۸۴٪ بود که بیش از شیوع آن‌ها با HCVA_b می باشد. این مطلب با این واقعیت قابل توجیه است که HCVRNA بیشتر در بیمارانی انجام گردیده که HCVA_b مثبت داشته اند و در افرادی که HCVA_b منفی بوده اند و احتمال بسیار زیاد HCVRNA منفی نیز دارند کمتر انجام شده است. لذا عدد ۸۳٪ دچار Bias است و قابل استناد نمی باشد.

یکی از یافته‌های قابل توجه مطالعه حاضر حدود ۱۰٪ HCVRNA منفی در بیماران HCVA_b مثبت می باشد. این پدیده ممکن است به علت Sponta-False Positive در تست HCVA_b باشد یا به علت HCV neous Clearance باشد، البته احتمال مورد دوم در این جامعه بیشتر است. در اغلب گزارش‌ها بهبود خود به خودی HCV حدود ۲۰٪ الی ۳۰٪ گزارش شده است. این که این عدد در مطالعه ما بسیار کمتر و حدود ۱۰٪ می باشد، نمایانگر این واقعیت است که ابتلا به HCV از طریق فرآورده‌های خونی با حجم آلودگی بالا، مانند آن چه در بیماران هموفیلی

RERERENCES

1. World Health organization world Health report. Fighting disease fostering development Geneva- Switzerland: WHO, 2001.
2. World Health organization Hepatitis C. WHO fact sheet No 164 Available at <http://WWW.Who int/inffs/en/fact 164.htm>.
3. Braunwald, fauci, Kasper, Hauser, et al. Principles of internal medicine HARRISON'S. 18th Edition. Chapter 306, p 2578.
4. National Institutes of Health. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002--June 10-12, 2002. *Hepatology* 2002;36:S3-20.
5. Sheriok S. Dooley Disease of the liver and biliary system 10th edition Blackwell Science 1997 Page 274-285.
6. Taheri H, Malekzadeh R. Chronic Hepatitis in Tehran. Abstract book of 9th congress of Association of Internist ,Tehran University of Medical Sciences,1998.
7. Eyster ME, Fried MW, Di Bisceglie AM, Goedert JJ. Increasing hepatitis C RNA levels in hemophiliacs, relationship to human immunodeficiency virus infection and liver disease. Multicenter Hemophilia cohort study. *Blood* 1994;84:1020- 3.
8. RosendallFR, SmitC, BrietE. Hemophilia treatment in historical prospective:a review of medical and social developments. *Ann Hematol* 1991;62:5-15.
9. Hoyer LW. Hemophilia A. *N Eng J Med* 1994;330:38-47.
10. Fried MW, Peter J, Hoots K, Gaglio PJ, Talbut D, Davis PC,et al. Hepatitis C in adults and adolescents with hemophilia: a randomized, controlled trial of interferon alfa-2b and ribavirin. *Hepatology* 2002;36:967-72.
11. Fried MW. Management of hepatitis C in the hemophilia patient. *Am J Med* 1999;107: 85-9.
12. Brettler DB, Alter HJ, Dienstag JL, Forsberg AD. Levine PH. Prevalence of hepatitis C virus antibody in a cohort of hemophilia patients. *Blood* 1990;70:254- 6.
13. Kumar A, Kulkarni R, Murray DL, Gera R, Scott-Emuakpor AB, Bosma K,et al. Serologic markers of viral hepatitis A, B, C, and D in patients with hemophilia. *J Med Virol* 1993;41:205-9.
14. NassiriToosi M, Lak M. Seroprevalence of Human Immunodeficiency Virus (HIV) and Hepatitis C Infection in Hemophilic Patients in Iran. *Iran J Pathol* 2008;3:119-24.
15. Aghazadeh M, Amini S, Mahmoodi M. Prevalence of HBV in members of HBS Ag Carriers' family in Eastern Azarbeyjan and Ardabil. *Zendegi* 1997;3:6.
16. Mansour-Ghaneai F, Fallah MS, Shafaghi A, Yousefi-Mashhoor M, Ramezani N, Farzaneh F,et al. Prevalence of hepatitis B and C seromarkers and abnormal liver function tests among hemophiliacs in Guilan (northern province of Iran). *Med Sci Monit* 2002;8:CR797-800.
17. Ghamari M, Hashemieh M. Hepatitis C in hemophilia and Thalasemia major in markazi province. *Zendegi* 1998;3:63.
18. Alavian SM, Ardestiri A, Hajarizadeh B.Prevalence of HCV ,HBVand HIV infections among hemophiliacs. *Hakim J* 1382;6:45-51.
- 19 . Zahedi MJ, Darvies moghaddam S. Assessment of prevalence of hepatitis B and C in hemophilic patients in Kerman in 1383. *J Kerman Univ Med Sci* 1387,3:131-5.
20. Zeyaei M , Namaei MH. .Assessment of prevalence of hepatitis C virus and prevalence of viremia in hemophilic patients memmembers of khorasan hemophilic association. *Gonabad J Univ Med Sci* 1384;11:3.
21. Silva LK, Silva MB, Lopes GB, Rodart IF, Costa FQ, Santana NP,et al. Prevalence of hepatitis C virus infection and HCV genotypes among hemophiliacs in the State of Bahia, Northeastern Brazil: analysis of serological and virological parameters. *Rev Soc Bras Med Trop* 2005;38:496-502.
22. 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;97:643-4.
23. Naghmi A, Tahira Z. Khalid H, Lubna N. Seroprevalence Anti HCV Antibodies, HCV- RNA and its Genotypes among Patients of Hemophilia, at Hemophilia Treatment Centre Pakistan Institute of Medical Sciences, Islamabad.*International Journal of Pathology* 2009;7:84-7.

Seroprevalence of Hepatitis C in Hemophilia Patients Referring to Iran Hemophilia Society Center in Tehran

Mousavian SA¹, Mansouri F¹, Saraei A¹, Sadeghei A², Merat S¹

¹Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

²Researcher, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Background:

Hemophilia is a congenital disease resulting in deficiency of clotting factors. For this reason they have a constant need of clotting factors which makes them one of the largest consumers of blood products. Through this blood product use, many of these patients have become infected by hepatitis C virus (HCV). We have studied the seroprevalence of anti-HCV antibody and HCV infection in hemophilic patients referring to Iran Hemophilia Society center in Tehran.

Materials and Methods:

In a cross-sectional study we reviewed files of all hemophilic patients registered in Iran Hemophilia Society center in Tehran from 2003 to 2005. Subjects with available results of anti-HCV antibody were included.

Results:

Among the 1170 files examined, 1095 contained data on HCV infection status. From these, 802 subjects (72.3%) had anti-HCV antibodies. Genotype 1 was most common (60%) followed by genotype 3 (38%). Almost 10% of patients with anti-HCV antibodies had a negative HCV RNA by PCR.

Conclusions:

HCV is very common among hemophilic patients and considering the risk for the patients and their contacts it is necessary to screen all hemophiliacs for HCV and treat if indicated.

Keywords: Hepatitis C; Hemophilia, Iran

Govaresh/ Vol.16, No.3, Autumn 2011; 169-174

Corresponding author:

Digestive Disease Research Center, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Tel: + 98 21 82415111

Fax : + 98 2182415400

Email : merat@ams.ac.ir

Received : 11 Aug. 2011

Accepted : 12 Sep. 2011

Edited : 13 Sep. 2011