

بررسی شیوع مهارکننده فاکتور 8 در افراد هموفیل A شهرستان سنندج

فرزاد کمپانی^{1*}؛ نازیلا رضایی¹؛ مریم علی اصغرپور¹

چکیده

زمینه: وجود مهارکننده فاکتور 8 یکی از معضلات در درمان بیماران مبتلا به هموفیلی A محسوب می شود. بیماران هموفیل دارای مهارکننده، دچار خونریزی های شدیدتری می شوند و درمان آنها بسیار هزینه بردارتر و مشکل تر است. هدف از این مطالعه بررسی شیوع مهارکننده و اثبات ضرورت غربالگری بیماران هموفیل از نظر مهارکننده می باشد.

روش ها: 104 بیمار مبتلا به هموفیلی A با میانگین سنی $23/8 \pm 9/3$ سال مراجعه کننده به بخش بیماری های خاص بیمارستان بعثت سنندج بین سال های 88-1385 جهت وجود مهارکننده فاکتور 8 با نمونه گیری آسان بررسی شدند. نمونه خون وریدی آنها با نسبت 9 به 1 با سیترات سدیم $3/2 \text{ gr/dl}$ مخلوط گردید و پس از تهیه پلاسما برای همه نمونه ها در ابتدا تست APTT و سپس تست بتسدا و تعیین تیترا مهارکننده انجام شد.

یافته ها: از 104 بیمار مورد بررسی، 20 بیمار (19/2%) دارای تیترا مهارکننده بودند که قبلاً هیچ کدام از نظر مهارکننده بررسی نشده بودند. سطح فاکتور مهارکننده در 16 بیمار در حد زودگذر و در 4 بیمار در حد افراد با پاسخ بالا بود به طوری که سطح مهارکننده بیشتر از 5 واحد بتسدا تعیین گردید. بیشترین مهارکننده در گروه سنی 11-25 سال دیده شد اما بین سن و وجود مهارکننده، رابطه آماری معناداری دیده نشد.

نتیجه گیری: باتوجه به شیوع 19/2 درصد مهارکننده فاکتور 8 در بیماران هموفیلی A سنندج که تقریباً مشابه شیوع آن در سایر کشورهاست، غربالگری تمام بیماران و انجام تست بتسدا هر 6 ماه یکبار برای پیگیری بیماران و نیز آگاهی از بروز موارد جدید مهارکننده در بیماران هموفیلی توصیه می شود.

کلیدواژه ها: هموفیلی A، مهارکننده فاکتور 8، غربالگری

«دریافت: 1389/1/24 پذیرش: 1389/5/12»

1. گروه خون و انکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

* عهده دار مکاتبات: کردستان، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، بیمارستان بعثت، تلفن: 0871-3565005

Email: farzadkompani@yahoo.com

مقدمه

درمانی ذکر نمود و شیوع مهارکننده را در افراد هموفیل A حدود 20-30 درصد عنوان کرد (2). براساس گزارش های جهانی، در بسیاری از مطالعات گذشته نگر، شیوع مهارکننده در کل، 5-10 درصد و در بیماران با هموفیلی شدید، 10-15 درصد ذکر شده است (3). طبق مطالعه دیگر، مهارکننده های انعقاد خون، مواد پاتولوژیکی هستند که مستقیماً فاکتورهای انعقادی یا واکنش آنها را خنثی می کنند. بیمارانی که به اشکالات شدید ژنی مانند حذف، وارونه شدن و یا جهش های تغییردهنده چهارچوب ژنی دچار هستند، با احتمال بیشتر، مهارکننده

هموفیلی یک بیماری مادرزادی خونریزی دهنده وابسته به جنس است که در حدود یک در هر هزار مورد تولد رخ می دهد. هموفیلی A به دلیل اختلال در فاکتور انعقادی 8 و در نتیجه جهش ژن های مرتبط با فاکتورها پدید می آید. افراد هموفیلی با وجود درمان های رایج کنونی و در صورت دسترسی به درمان های کافی باید طول عمری برابر افراد طبیعی جامعه داشته باشند (1). راتشیلد (Rothschild) و همکاران، وجود مهارکننده در افراد مبتلا به هموفیلی را یکی از بزرگترین مشکلات

(aPTT mix) بر روی مخلوطی از حجم مساوی (1:1) پلاسمای بیمار و پلاسمای ذخیره که نمونه پلاسمای افراد سالم بود انجام گردید. نمونه‌های افراد دارای مهارکننده، زمان انعقادشان 8-10 ثانیه بیشتر از نمونه کنترل است. سپس برای تمامی نمونه‌های بیماران، یک محلول رقیق نشده انکوباسیون NET متشکل از مخلوط 0/2 سی سی پلاسمای ذخیره و 0/2 سی سی پلاسمای بیمار تهیه کردیم. پس از دو ساعت انکوباسیون در دمای 37 درجه سانتی‌گراد، بر روی آن‌ها آزمایش بتسدا انجام گردید. محدوده مرجع برای مهارکننده، واحد بتسدایی است. یک واحد بتسدا مقدار مهارکننده‌ای است که 50 درصد از فاکتورهای انعقادی را در پلاسمای طبیعی مهار می‌کند (6 و 7). وجود تیتراژ کمتر از 5 واحد بتسدا به‌عنوان زودگذر و تیتراژ بیشتر یا مساوی 5 واحد بتسدا (B.U=Bethesda) به‌عنوان افراد با پاسخ بالا (High responder) تلقی گردید (6 و 7). کلیه آزمایشات در مرکز انتقال خون تهران انجام شد. داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS، آمار توصیفی (فراوانی مطلق و نسبی - میانگین و انحراف معیار) و آزمون تحلیلی کای دو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

یافته‌ها

از 104 بیمار مبتلا به هموفیلی A، 82 بیمار (78/8%) در حد شدید، 16 بیمار (15/4%) در حد متوسط و 6 بیمار (5/8%) در حد خفیف بودند. فاکتور مهارکننده در 20 بیمار (19/2%) وجود داشت. هیچ‌کدام از بیماران از نظر مهارکننده، قبلاً بررسی نشده بودند. سطح فاکتور مهارکننده در 16 بیمار در حد زودگذر و در 4 بیمار در حد افراد با پاسخ بالا بود. حداقل تیتراژ مهارکننده 0/6 و حداکثر آن 6 بتسدا می‌باشد. در این پژوهش در افراد با هموفیلی شدید، 10 بیمار (10/5%) دارای مهارکننده بودند. در صورتی که 4 نفر (3/8%) از بیماران با هموفیلی متوسط و 2 نفر (1/9%) از بیماران با هموفیلی خفیف، دارای مهارکننده بودند (جدول 1). در بین بیماران مورد

فاکتور در آن‌ها تشکیل می‌شود (4). وجود مهارکننده بدین معنی است که فاکتورهای انعقادی پس از تزریق به‌سرعت توسط بدن مصرف می‌گردد لذا برای کنترل خونریزی به مقادیر بیشتر و طولانی‌تری، فاکتور نیاز است. گرچه بیماران دارای مهارکننده، ضرورتاً به‌طور دائم دچار خونریزی نمی‌شوند اما کنترل حوادث خونریزی‌دهنده در آن‌ها سخت‌تر و شدت خونریزی در آن‌ها شدیدتر است (5). امروزه با بهبود تست‌های غربالگری در اهداکنندگان خون، بهبود روش‌های نو ترکیبی و ابداع روش‌های ملکولی و ویروس‌زدایی، خطر انتقال عفونت از طریق کنساتره‌های فاکتور انعقادی کاهش یافته است ولی القاء و پیدایش مهارکننده، نگرانی تازه‌ای را در این افراد به‌وجود آورده است. هدف از پژوهش حاضر بررسی شیوع افراد هموفیلی دارای مهارکننده در شهرستان سنندج بود. با ارزیابی الگوی مهارکننده فاکتور VIII می‌توان نقش مهمی در انتخاب روش‌های درمانی و مدیریت بیماران ایفا نمود.

مواد و روش‌ها

این مطالعه یک پژوهش توصیفی - مقطعی است. میانگین سنی بیماران مورد مطالعه $23/8 \pm 9/3$ سال و طیف سنی آن‌ها 2-42 سال بود. نمونه‌گیری به‌صورت غیرتصادفی آسان انجام شد و کلیه بیماران مبتلا به هموفیلی A که طی سال‌های 88-1385 برای درمان و پیگیری به بخش بیماری‌های خاص بیمارستان بعثت سنندج مراجعه کردند مورد بررسی قرار گرفتند. سطح فاکتور انعقادی کم‌تر از 1 درصد به‌عنوان هموفیلی شدید، بین 5-1 درصد به‌عنوان هموفیلی متوسط و بالای 5 درصد به‌عنوان هموفیلی خفیف تلقی گردید. از 104 بیمار مراجعه‌کننده، نمونه خون وریدی گرفته شد و به نسبت 9 به 1 با سیترات سدیم $3/2 \text{g/dl}$ به‌خوبی مخلوط گردید سپس به‌مدت 15 دقیقه با سرعت 300 دور در دقیقه سانتریفیوژ شد تا پلاسمای فاقد پلاکت به‌دست آید. تست مقدماتی زمان پروترومبین فعال‌شده

شیوع مهارکننده در کل، 10-5 درصد و در بیماران با هموفیلی شدید، 15-10 درصد ذکر گردیده است (3). نتایج تحقیق ما نشان داد که 19/2 درصد بیماران هموفیل A، دارای مهارکننده هستند. میزان بروز مهارکننده در بررسی مهدی‌زاده در سال 2008 در تهران 8/5 درصد (12)، در تحقیقات Schoppman 13/6 درصد (13)، در مطالعه Kasper و همکارانش 14/3 درصد (14)، در تحقیق شریفیان و همکاران 14/4 درصد (15)، در پژوهش زاهدی و همکاران در کرمان 19/6 درصد (16)، در بررسی Ehrenforth و همکارانش 24 درصد (17) و در مطالعه Anderson 25 درصد گزارش گردید (1). در مطالعه Sultany و همکارانش که در 37 مرکز هموفیلی در فرانسه انجام شد میزان بروز مهارکننده بین 3/6-17/5 درصد (18) و در بررسی Oren 27 درصد گزارش شد (19). نتیجه حاصل از تحقیق ما با نتایج برخی تحقیقات همخوانی دارد و به نتایج سایر منابع نیز نزدیک است (20-22).

در این پژوهش در 10/5 درصد بیماران با هموفیلی شدید، مهارکننده وجود داشت، در صورتی که 3/8 درصد افراد با هموفیلی متوسط و 1/9 درصد افراد با هموفیلی خفیف، واجد مهارکننده بودند. وجود مهارکننده در بررسی Sultany 12/8 درصد (18)، در مطالعه losing و همکاران 10-25 درصد (23)، در تحقیق Ehrenforth 52 درصد (17) و در پژوهش Klinge 30-52 درصد موارد (7) گزارش شده است. Oren بر روی 58 بیمار هموفیلی، تیتراژ مهارکننده را بررسی نمود و گزارش کرد که در 7 مورد از 17 بیمار مبتلا به هموفیلی شدید و در 9 مورد از 27 بیمار با هموفیلی متوسط مثبت بود و در تمام آن‌ها تیتراژ مهارکننده در حد گذرا بوده است (20). در پژوهش شریفیان که بر روی 1280 بیمار هموفیلی A انجام شد تیتراژ مهارکننده در 22/8 درصد از بیماران با هموفیلی شدید، 9/4 درصد با هموفیلی متوسط و 3/5 درصد از بیماران با هموفیلی خفیف مثبت شد. 22/2 درصد از آن‌ها افراد با پاسخ بالا و 77/8 درصد از آن‌ها

بررسی، 8 بیمار (7/7%) در گروه سنی 0-10 سال قرار داشتند. از این 8 نفر، 2 بیمار (1/9%) مهارکننده داشتند و افراد با پاسخ بالا نیز بودند. بین سن و وجود مهارکننده، ارتباط معناداری دیده نشد (P=0/86) (جدول 2).

جدول 1- توزیع فراوانی تیتراژ مهارکننده در افراد هموفیلی A بر

تیتراژ مهارکننده	شدت بیماری		
	خفیف	متوسط	شدید
صفر	4 (3/8)	12 (11/5)	72 (69/2)*
<5 B.U.**	2 (1/9)	4 (3/8)	4 (3/8)
≥5 B.U.	0 (0)	0 (0)	6 (6/7)
جمع	6 (6/7)	16 (15/4)	82 (78/8)

* اعداد بر حسب تعداد (درصد) ** B.U=Bethesda

جدول 2- توزیع فراوانی مهارکننده مثبت در افراد هموفیلی A بر

گروه سنی	مهارکننده مثبت (درصد)	مجموع (درصد)
10 سال و کم‌تر	2 (1/9)	8 (7/7)
11-25 سال	8 (7/6)	58 (55/8)
26-35 سال	6 (5/7)	18 (17/3)
36 سال و بیشتر	4 (3/8)	20 (19/2)
جمع	20 (19/2)	104 (100)

بحث

وجود مهارکننده فاکتور 8، همچنان یکی از مشکلات جدی در درمان هموفیلی A به‌شمار می‌آید (8). شیوع مهارکننده در انواع مختلف هموفیلی متفاوت است (9). کاملاً مشخص است که شیوع مهارکننده در نوع شدید هموفیلی بیشتر از انواع متوسط یا خفیف آن است (10). اکثر مهارکننده‌ها از نوع گذرا و کم‌خطر می‌باشد (11). بر اساس گزارشات جهانی، در مطالعات گذشته نگر بسیاری،

(12) و منصوری در خراسان (22) نیز مشابه مطالعه ما بین سن و وجود مهارکننده، ارتباط معناداری دیده نشد. شاید این امر ناشی از ناکافی بودن تعداد بیماران هموفیلی A مورد بررسی باشد.

نتیجه گیری

نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که مهارکننده در 19/2 درصد از بیماران مبتلا به هموفیلی A وجود دارد. هر چند که وجود مهارکننده، خطر بروز خونریزی را افزایش نمی‌دهد اما کنترل خونریزی در بیماران هموفیل دارای مهارکننده بسیار دشوار است و نیاز به تزریق فرآورده‌های بسیار گران‌قیمت مانند کنسانتره پروترومبین دارد. این در حالی است که هزینه انجام آزمایش تعیین تیتراژ مهارکننده بسیار ناچیز است لذا توصیه می‌شود این آزمایش هر شش ماه یکبار برای بیماران هموفیل انجام شود. از طرف دیگر با شناسایی مهارکننده در مراحل اولیه پیدایش آن در این بیماران، می‌توان خونریزی را بهتر و زودتر کنترل و از انجام هزینه‌های گزاف اجتناب نمود.

تشکر و قدردانی

از پرسنل محترم سازمان انتقال خون ایران که در انجام آزمایشات ما را یاری دادند، کمال تشکر را داریم.

دارای تیتراژ گذرای مهارکننده بودند (15). تفاوت در میزان شیوع مهارکننده فاکتور 8 در مطالعات مختلف ناشی از تفاوت‌های تکنیکی عواملی چون نوع فرآورده دارویی مورد مصرف، عوامل ژنتیکی (نوع جهش یا اختلال مسبب هموفیلی)، ژنتیک سیستم ایمنی و آنتی‌ژن‌های لنفوسیت انسانی HLA است (5).

در بین بیماران مورد بررسی، 8 بیمار در گروه سنی 0-10 سال قرار داشتند. در 2 نفر از آنها مهارکننده وجود داشت که در گروه افراد با پاسخ بالا نیز بودند. بین سن و وجود مهارکننده، ارتباط معناداری دیده نشد. Ehrenforth و همکارانش گزارش نمودند که اولین مهارکننده‌ها زمانی ردیابی شدند که بیماران در محدوده سن 0/80-5/3 سال بودند. مجموع خطر بروز مهارکننده در مطالعه آنها در سن 6 سالگی، 33 درصد بود (17). در گزارش سازمان مرکزی هموفیلی انگلستان، مهارکننده عمدتاً در بیماران هموفیل کم‌تر از 10 سال و در 38 درصد از بیماران با سن بیشتر از 10 سال دیده شد (24). در پژوهش Sultany در فرانسه، 47/5 درصد مهارکننده در افراد زیر 10 سال یافت شد و یک افزایش ناگهانی را در جمعیت بچه‌های 2 ساله نشان داد (19). Puetz و همکارانش بروز مهارکننده را در 2 بیمار هموفیل کم‌تر از 10 سال سن گزارش نمودند (25). در مطالعه مهدیزاده

References

1. Behrman R, Kligman R, Janson H. Nelson text book of pediatrics. 18th ed. Philadelphia: Saunders 2008; 1657-60.
2. Rothschild C, Laurian Y, Satre EP, Borel Derlon A, Chambost H, Moreau P, et al. French previously untreated patients with severe hemophilia A after exposure to recombinant factor VIII: incidence of inhibitor and evaluation of immune tolerance. *Thromb Haemost* 1998; 80(5): 779-83.
3. Lee G, Forester J. Wintrobe's clinical hematology. 2nd ed. Philadelphia: Saunders 2000; 1685-758.
4. Lee CA, Berntrop EE, Keith Hoots W. Text book of hemophilia. 2nd ed. Massachusetts: Blackwell 2005; 54-80.
5. Oldenburg J, Brackmann HH, Schwaab R. Risk factors for inhibitor development in hemophilia A. *Haematologica* 2000; 85(10 Suppl): 7-13; discussion 13-4. Review.
6. Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E. The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 1995b; 73(2):247-51.
7. Klinge J, Auerswald G, Budde U, Klose H, Kreuz W, Lenk H, Scandella D; Paediatric Inhibitor Study Group of the German Society on Thrombosis and Haemostasis. Detection of all anti-factor VIII antibodies in haemophilia A patients by the Bethesda assay and a more sensitive immunoprecipitation assay. *Haemophilia* 2001; 7(1): 26-32.

8. Kreuz W, Becker S, Lenz E, Martinez-Saguer I, Escuriola-Ettingshausen C, Funk M, et al. Factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A: epidemiology of inhibitor development and induction of immune tolerance for factor VIII. *Semin Thromb Hemost* 1995; 21(4): 382-9.
9. Brettler D. Inhibitor of factor VIII and IX. *Hemophilia* 1995; I (suppl. 1): 35-9.
10. Hoyer LW. Why do so many haemophilia A patients develop an inhibitor? *Br J Haematol*. 1995 Jul;90(3):498-501.
11. Vennylen J. How do some hemophiliacs develop inhibitors? *Hemophilia* 1988; 4(4): 538-42.
12. Mehdizadeh M, Kardoost M, Zamani G, Baghaeepour MR, Sadeghian K, Pourhoseingholi MA. Occurrence of haemophilia in Iran. *Haemophilia* 2009; 15(1): 348-51.
13. Schoppmann A, Waytes AT. Factor VIII inhibitor and severity of hemophilia. *Thromb Haemost* 1996; 76(2): 280-1.
14. Kasper CK, Aledort L, Aronson D, Counts R, Edson JR, van Eys J, et al. Proceedings: A more uniform measurement of factor VIII inhibitors. *Thromb Diath Haemorrh* 1975; 34(2): 869-72.
15. Sharifian R, Hoseini M, Safai R, Tugeh Gh, Ehsani AH, Lak M, et al. Prevalence of inhibitors in a population of 1280 hemophilia a patients in Iran. *Acta Medica Iranica* 2003; 41(1): 66-8.
16. Zahedi MJ, Darvish Moghadam S. [Frequency of hepatitis B and C infection among hemophilic patients in kerman (Persian)]. *Journal of Kerman University of Medical Sciences* 2004; 11(3): 131-5.
17. Ehrenforth S, Kreuz W, Scharrer I, Linde R, Funk M, Gung?r T, et al. Incidence of development of factor VIII and factor IX inhibitors in haemophiliacs. *Lancet* 1992; 339(8793): 594-8.
18. Sultan Y. Prevalence of inhibitors in a population of 3435 patients in France. France hemophilia study group. *Thromb Haemost* 1992; 67(6): 600-2.
19. Oren H, Yapark L, Irken G. Factor VIII inhibitors in patients with hemophilia A. *Acta Hematology* 1999; 102(1): 42-6.
20. Jeame M. Inhibitors in young boys with hemophilia. *Res Clin Hematol*; 2000. 13(3): 457-68.
21. Rasi V, Ikata E. Hemophilia with factor VIII inhibitors in Finland: prevalence, incidence and outcome. *BJH* 1999; 76: 369-71.
22. Mansori H, Pour fatolalah AA, Mahmodian M, Rezaei Yazdi Z, Esmaili HA. [Pattern of factor VIII inhibitor in patients with hemophilia A in Khorasan (Persian)]. *Hakim* 2004; 7(3): 1-5.
23. Lossing TS, Kasper CK, Feinstein DI. Detection of factor VIII inhibitors with the partial thromboplastin time. *Blood* 1977; 49(5): 793-7.
24. Colvin BT, Hay CR, Hill FG, Preston FE. The incidence of factor VIII inhibitors in the United Kingdom, 1990-93. Inhibitor Working Party. United Kingdom Haemophilia Centre Directors Organization. *Br J Haematol* 1995; 89(4): 908-10.
25. Puetz JJ, Bouhasin YD. High titer factor VIII inhibitor in two children with mild hemophilia A. *Haemophilia* 2001; 7(2): 215-9.