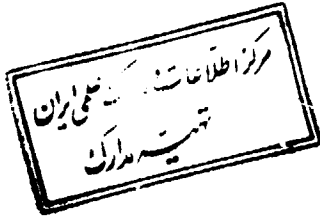


۱۷۵۲

۱۳۷۹ / ۹ / ۲۰



دانشگاه علوم پزشکی زاهدان  
دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت اخذ تخصص در رشته بیماریهای کودکان

عنوان:

تعیین تیتراژ آنتی بادیهای مهارکننده در بیماران مبتلا به هموفیلی A و B  
مراجعه کننده به بخش هماتولوژی بیمارستان حضرت علی (ع) زاهدان  
در طی سال ۱۳۷۷-۱۳۷۸

استاد راهنما:

آقای دکتر پیمان عشقی

۸۸۴۱۱

نگارش:

دکتر حمید رضا صفائی

شماره پایان نامه ۱۲۵/ت

تاریخ ۷۹-۱۳۷۸

۳۱۷۵۴

(الف)

## با تقدیر و تشکر

از الطاف و راهنمایی استاد ارجمند جناب آقای دکتر پیمان عشقی که به حق معلمی گرانقدر در عرصه علم و دانش بوده و بدون ارشاد و راهنمایی ایشان انجام این تحقیق میسر نبود.

و با تشکر از جناب آقای دکتر محمود صانعی و آقای دکتر رودباری که از مساعدت و همکاری بی شائبه این عزیزان برخوردار بودم.

## چکیده:

مهارکننده‌ها آنتی‌بادیهای هستند که در نتیجه درمان بیماران هموفیلی با فاکتورهای انعقادی، در این بیماران بوجود می‌آیند. وجود این آنتی‌بادیها موجب بودجود آمدن مشکلاتی در درمان بیماران در مواقع بروز خونریزی می‌شود چرا که موجب مهار اثر فاکتورهای مربوطه می‌شوند. ایجاد مهارکننده‌ها یکی از مشکلات شایع در درمان بیماران هموفیلی می‌باشد. با توجه به اهمیت این آنتی‌بادیها و اینکه تا بحال هیچگونه تحقیقی در این زمینه صورت نگرفته بود تصمیم گرفتیم که به بررسی میزان و شیوع مهارکننده‌ها در بیماران هموفیل و رابطه آن با سن، انواع هموفیلی و فاکتورهای دریافتی بپردازیم.

برای این منظور بیماران هموفیل A و B را که در طول سال ۱۳۷۷-۱۳۷۸ به بخش خون بیمارستان حضرت علی (اصغر ع) زاهدان مراجعه می‌کردند را مورد مطالعه قرار دادیم. کلاً ۳۶ بیمار در طی این مدت به این بخش مراجعه کردند که ۳۰ بیمار دچار هموفیلی A و ۶ بیمار دچار هموفیلی B بودند. شیوع مهارکننده‌ها در هموفیلی A 30% بود و در هموفیلی B آنها دارای مهارکننده بودند. از مجموع ۳۶ بیمار فقط دو نفر از بیماران دچار هموفیلی متوسط بودند که در آنها آنتی‌بادی تولید نشده بود و بقیه مبتلا به هموفیلی شدید بودند. محدوده سنی بیماران مورد مطالعه بین ۲ تا ۳۷ سال بود.

با توجه به کمبودهای موجود در کشور این بیماران مجبور بودند که جهت درمان خونریزی‌های بودجود آمده فاکتورهای انعقادی مختلف دریافت نمایند.

در این مطالعه مشخص شد که شیوع مهارکننده‌ها بسیار بیشتر از مطالعات انجام شده در دیگر کشورها بود و بنظر می‌رسد که تنوع فاکتورهای دریافتی یکی از علل مهم این افزایش شیوع می‌باشد. از طرف دیگر میزان مهارکننده در تمام بیماران متوسط بود (۵-۱ واحد بتسدا) استفاده دیگر این تحقیق استفاده از روشهای دیگر درمانی در بیماران دارای مهارکننده در موانع بروز خونریزی بود.

## واژه‌های کلیدی:

هموفیلی، مهارکننده، شدت هموفیلی، بتسدا

## فهرست مندرجات

صفحه	عنوان
۱	بیان مسئله و اهمیت پژوهش
۳	اهداف فرضیات و سئوالات
۵	محدودیت‌های پژوهش
۶	کلیات هموفیلی
۷	پاتوفیزیولوژی هموفیلی
۹	طبقه‌بندی و اطلاعات آمار جمعیتی
۱۰	ژنتیک بیماری هموفیلی
۱۲	تظاهرات بالینی
۱۶	خونریزیهای تهدیدکننده حیات
۱۹	یافته‌های آزمایشگاهی
۲۰	مهارکننده‌ها در هموفیلی
۲۱	مهارکننده‌ها در هموفیلی A
۲۶	نحوه ارزیابی میزان مهارکننده
۲۷	درمان در بیماران دارای مهارکننده
۲۹	مهارکننده در هموفیلی B
۳۱	آزمون بتسدا
۳۳	آزمون آکسفورد
۳۵	فصل سوم: مواد و روش
۳۸	فصل چهارم: یافته‌های پژوهش
۴۶	بحث
۴۷	نتیجه‌گیری نهائی
۴۸	پیشنهادات

## فصل اول: مقدمه

### ۱-۱ بیان مسئله و اهمیت پژوهش:

بیماران هموفیل ممکن است که در طی بیماری خود و یا در نتیجه درمان دچار عوارضی شوند که گاه حیات آنها را به مخاطره می‌اندازد که مهمترین این عوارض عبارتند از: خونریزیهای خطرناک، ابتلا به بیماری عفونی نظیر هیپاتیت و AIDS در نتیجه انتقال از طریق تزریق فاکتورهای خونی و تولید مهارکننده‌ها که در مواقع بروز خونریزی درمان این بیماران را دچار مشکل می‌سازد.

ما در این تحقیق اقدام به بررسی میزان و شیوع مهارکننده در این بیماران نمودیم. مهارکننده‌ها آنتی‌بادیهای هستند که در صورت بوجود آمدن در بدن فرد موجب کاهش نیمه عمر سطح فاکتورهای مربوطه شده و روند هموستاز را در بدن آنها دچار مشکل می‌سازند. در طی مطالعات خاصی که تا بحال انجام شده است شیوع ایجاد مهارکننده‌ها در هموفیلی A حدود ۱۶٪ و در هموفیلی B ۴-۵٪ است. در برخی از گزارشات شیوع ایجاد مهارکننده در هموفیلی B حدود ۱۰٪ بیماران هموفیلی A می‌باشد. [۱]

موضوع‌های مطرح درباره مهارکننده‌ها عبارتند از:

۱- مراقبت و درمان خونریزیهای حاد.

۲- تصمیم‌گیری مناسب در جراحیها و ریشه‌کن کردن و از بین بردن مهارکننده‌ها

با توجه به مشکلاتی که در برنامه ریزی و درمان بیماران دارای مهارکننده وجود دارد

و روشهای درمانی متفاوت، براساس شیوع و شدت مهارکننده‌ها در بیماران هموفیلی وجود

دارد.

با توجه به اینکه در ایران تا بحال هیچگونه مطالعه‌ای در زمینه شیوع مهار کننده‌ها صورت نگرفته بود و این پدیده یکی از معضلات درمانی بیماران هموفیلی می‌باشد و از طرف دیگر به نظر می‌رسد که شیوع مهار کننده در بیماران هموفیلی این استان نسبت به آمارهای جهانی بالاتر باشد و به همین علت در صورت بروز خونریزی در این بیماران، درمان آنها با مشکل روبرو می‌شود. لذا تصمیم به انجام این طرح جهت ارزیابی شیوع و میزان مهار کننده‌ها در بیماران هموفیلی شهرستان زاهدان در سال ۱۳۷۸ به عنوان یک مطالعه مقدماتی<sup>(۱)</sup> جهت راهگشایی مطالعات جامع‌تر بعدی گرفتیم.

درمان بیماران دارای مهار کننده از مشکلات مهم درمانی بیماران هموفیلی می‌باشد اگر تیتراژ مهار کننده بیمار کم باشد، امکان از بین رفتن آن در کوتاه مدت و یا در طول چندین سال وجود دارد در خصوص این بیماران بایستی احتیاط نمود زیرا ممکن است مهار کننده این بیماران دوباره ظاهر شود. عمدتاً این بیماران را می‌توان با دوز بالاتر فاکتور به راحتی درمان نمود. [۱]

امکان بوجود آمدن مهار کننده در بیمارانی که از فرآورده‌های مختلف استفاده می‌کنند بیشتر است. درمان بیماران با تیتراژهای بالای مهار کننده و یا خاطر سیستم ایمنی بسیار مشکل است و روشهای درمانی متعددی برای آنها وجود دارد. [۱]

یکی از مقاصد انجام این طرح این بود که در مواقعی که بیماران هموفیلی در مواقع بروز خونریزی‌های مختلف وقتی که به دوز معمول فاکتور پاسخ نمی‌دهند در صورت وجود

مهارکننده از روشهای دیگر درمان در آنها بتوان استفاده نمود.

درمان بیماران با تیترا بالای مهارکننده و با خاطر سیستم ایمنی بسیار مشکل است و روشهای مختلف برای درمان آنها وجود دارد. ابتدا از کمپلکس پروترومبین PCC برای درمان این افراد استفاده شد. پس از PCC از APCC یا PCC فعال شده استفاده شد. دو فرآورده اصلی APCC یعنی فایبا<sup>(۱)</sup> و اوتوپلکس<sup>(۲)</sup> نیز تأیید شدند. فاکتور هفت فعال شده نیز در مهار خونریزیها مؤثر بوده است. استفاده از پروتکل مالمو نیز که در فصل بعد توضیح داده شده است در حذف مهارکننده‌های از امیدهای درمان این بیماران است و به نظر می‌رسد که با این روش درمانی امکان حذف مهارکننده‌ها در ۸۰٪ از بیماران وجود دارد. در این روش سیستم ایمنی بطور موقت بی تفاوت می‌شود. [۱]

اهداف، فرضیات و سئوالات:

### ۱-۲ - هدف کلی

بررسی میزان مهارکننده‌ها در بیماران هموفیلی B و A مراجعه کننده به بخش

هماتولوژی بیمارستان حضرت علی اصغر (ع) زاهدان

### ۱-۳ - اهداف ویژه

۱- بررسی ارتباط بروز مهارکننده‌ها در بیماران هموفیلی با توجه به نوع هموفیلی

(A یا B)

۲- بررسی ارتباط سطح مهارکننده‌ها با نوع هموفیلی

۳- بررسی ارتباط سطح مهارکننده با شدت هموفیلی



#### ۴- بررسی ارتباط سطح مهار کننده‌ها با نوع فاکتورهای دریافتی

##### ۴-۱ سئوالات و فرضیات

به نظر می‌رسد که شیوع مهار کننده‌ها در بیماران هموفیلی موجود در استان نسبت به آمارهای جهانی بالاتر می‌باشد و به نظر می‌رسد که یکی از عوامل مهم این افزایش شیوع استفاده از منابع مختلف فاکتور نظیر *FFP*، کرایو و فاکتور هشت می‌باشد.

متأسفانه با توجه به کمبودهای موجود تقریباً بیماران برای جبران فاکتور در مواقع ضروری از چندین فراورده استفاده می‌کنند. و امکانی برای بررسی مقایسه‌ای اثر این فاکتورها را در ایجاد مهار کننده با توجه به کمبودهای در حال حاضر کشور وجود ندارد.

امید است در آینده نزدیک با از بین رفتن این مشکل بتوان مطالعه جامعتری را روی این

زمینه صورت داد.

##### ۵-۱- تعریف واژه‌ها

**مهار کننده:** آنتی بادی‌های هستند که در مقابل فاکتور هشت یا نه دریافتی تولید شده و باعث می‌شود که روند هموستاز را در بدن در مواقع بروی خونریزی دچار مشکل سازند.

**شدت هموفیلی:** در بیماران هموفیلی براساس میزان سطح سرمی فاکتور شدت بیماری به سه دسته تقسیم می‌شود.

**هموفیلی خفیف:** موقعی که میزان فاکتور سرم بیشتر از ۵٪ باشد

**هموفیلی متوسط:** موقعی که سطح سرمی فاکتور بین ۵-۱٪ باشد

**هموفیلی شدید:** سطح فاکتور کمتر از ۱٪ باشد [۲]

**میزان مهار کننده‌ها:** میزان مهار کننده‌ها بر حسب واحد بتسدا سنجیده می‌شود در

کسانی که میزان مهار کننده آنها کمتر از یک واحد بتسدا<sup>(۱)</sup> باشد جزو گروه دارای مهار کننده ضعیف و موقعی که بین ۵-۱ واحد بتسدا باشد جزء گروه متوسط و در مواقعی که بالای ۵ واحد بتسدا باشند جزو گروه شدید می باشد.

بتسدا: یک واحد بتسدا معادل مقدار مهار کننده‌های است که موجب کاهش فعالیت

فاکتور هشت یا نه به میزان ۵۰٪ می شود. [۳]

#### ۱-۶ - محدودیتهای پژوهش

متأسفانه یکی از معضلاتی که در تعیین شیوع و میزان مهار کننده‌ها در این بیماران وجود داشت این بود که اولاً تعداد بیماران کم بود و روی این آمارهای بدست آمده نمی توانستیم محاسبات پارامتریک انجام دهیم و مجبور شدیم که برای تفسیر و توضیح آمارهای بدست آمده از آزمون غیر پارامتری یا تست میانه<sup>(۲)</sup> استفاده بنماییم.

دوماً اکثر بیماران مقدار واحدهای را که در طول گذشته درمان خود دریافت کرده بودند از نظر میزان و نوع آن بخاطر نداشتند و با توجه به اینکه از بعد از شروع تحقیق اقدام به تشکیل پرونده بهره‌برداری آنها نمودیم. ولی معهداً میتوان گفت که غالب بیماران بیش از ده روز از آخرین دریافت زمان فاکتور در آنها گذشته بوده و در نتیجه حداقل در صورت ایجاد مهار کننده میزان آن به یک حد کفه رسیده بوده است.

سومین مشکل در این تحقیق تعدد فرآورده‌های بود که توسط بیماران برای درمان استفاده شده بود و در نتیجه نمی توانستیم میزان شیوع ایجاد مهار کننده‌ها را در صورت مصرف هر کدام از فرآورده‌ها یا یکدیگر مقایسه نماییم.

## فصل دوم: مروری بر متون و مطالعات انجام شده در زمینه پژوهش

### ۱-۲ کلیات هموفیلی

هموفیلی  $A$  (کمبود فاکتور هشت) و هموفیلی  $B$  (کمبود فاکتور نه) اختلالات انعقادی ارثی هستند که تظاهرات بالینی مشابه بسیاری دارند. هر دو بیماری بصورت وابسته به جنس مغلوب منتقل می‌شوند. مشخصه این بیماریها از نظر بالینی خونریزی مفصلی و بافت نرم می‌باشد.

هموفیلی  $A$  و  $B$  ناشی از کمبود عملکرد یا میزان یک پروتئین پلاسما هستند که بصورت <sup>(۱)</sup> وابسته به جنس به ارث می‌رسند. به علت اینکه این دو پروتئین یعنی فاکتور هشت و نه تشکیل یک کمپلکس را می‌دهند که متعاقباً فاکتور ده را فعال می‌کند تظاهرات بالینی و تشخیصی آنها یکسان است. [۳]

هموفیلی  $A$  و هموفیلی  $B$  شایعترین بیماریهای ارثی خونریزی دهند شدید هستند. از لحاظ تاریخی این بیماری از سالهای قبل از میلاد شناخته شده بود. وازد هموفیلی را اولین بار در سال ۱۸۲۰ آقای شوئن لاین بکار برد. بررسی این بیماری به لحاظ تاریخی نشان می‌دهد که شناخت پاتوفیزیولوژی، تشخیص و درمان هموفیلی همزمان با یکدیگر در طول زمان پیش رفته‌اند. طولانی بودن زمان انعقاد خون افراد هموفیلیک اولین بار در سال ۱۸۹۳ تشخیص داده شد و در سال ۱۹۴۷ نیز برای اولین بار کمبود فاکتور هشت در بیماران مبتلا به هموفیلی  $A$  به اثبات رسید. در سال ۱۹۵۲ کمبود فاکتور نه در بیماری کریسمس تشخیص داده شد. در ابتدا درمان هموفیلی حمایتی بود ولی بعدها متوجه شدند که تزریق

خون کامل و پلاسما به بیماران زمان انعقادپذیری خون آنها را بهبود می‌بخشد. [۳]

درمان نوین هموفیلی از سال ۱۹۶۴ با کشف کرایوپرسیپیتیت و سپس فاکتور هشت

کنسانتره در سال ۱۹۶۶ آغاز گردید. ادامه درمان با این روش تا سال ۱۹۸۰ ادامه یافت ولی

افزایش شیوع عفونتهای ویروسی به دنبال تزریق خون مصرف این فرآورده‌ها را کمی

محدود نمود. در سال ۱۹۸۵ ژن سازنده فاکتور هشت شناخته شد و کلونیزه گردید و نهایتاً

در سال ۱۹۸۹ فاکتور هشت حاصل از روندهای نو ترکیبی ساخته شده و در کلینیک برای

بیماران بکار گرفته شد. [۳]

## ۲-۲ پاتوفیزیولوژی هموفیلی

نقش فاکتور هشت و نه در پدیده انعقاد لازم می‌باشند. هر دوی این فاکتورها برای

تولید ترومبین مورد نیاز می‌باشند. هر چند که دیده شد. که کمپلکس فاکتور بافتی، فاکتور

هفت و کلسیم نیز می‌توانند بدون اینکه نیاز مبرمی به فاکتورهای هشت و نه داشته باشند.



فاکتور ده را فعال کنند.

در مسیر خارجی انعقاد فاکتور یازده فعال شده، فاکتور ۹ را فعال می‌کند که به نوبه

خود با فاکتور VIIIa، کلسیم و فسفولیپیدهای غشاء سلول یک کمپلکس تشکیل داد و باعث

تولید فاکتور فعال ده می‌شود. این فاکتور در مسیر کمپلکس پروترومبین فعالیت خود را

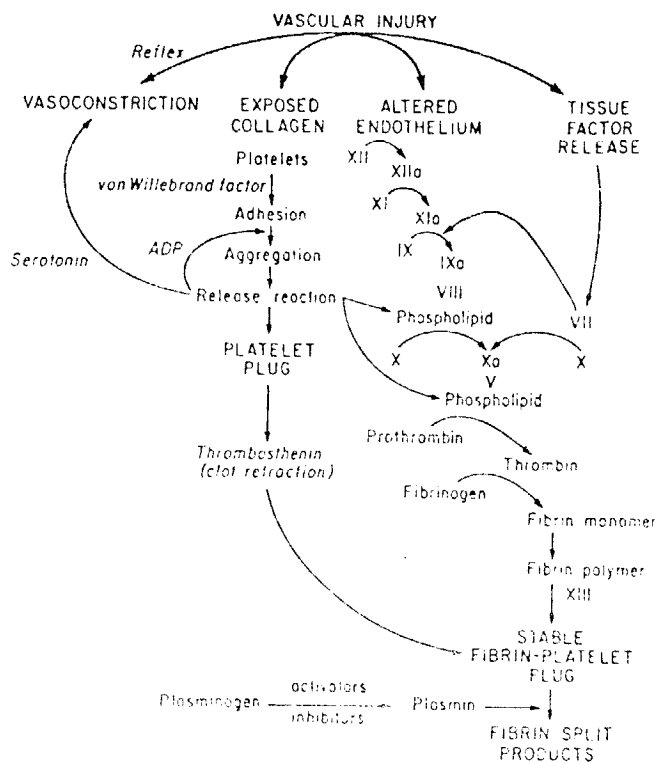
ادامه می‌دهد. بنابراین از لحاظ فیزیولوژیک مسیر خارجی انعقاد برای تولید ترومبین به

فاکتورهای هشت و نه نیازمند است.

هر چند که آزمایش PT در بیماران مبتلا به هموفیلی A و B نرمال است ولی از لحاظ

بالینی خونریزیهای عمقی نظیر خونریزی بداخل عضله و مفصل مشخصه بیماری هموفیلی

می‌باشد. بعد از تشکیل تجمع پلاکتی بدنبال ضربه بایستی فیبرین تولید شود تا آنکه لخته پایدار بماند. از آنجائی که در هموفیلی فاکتور اولیه مورد نیاز برای انعقاد وجود ندارد بنابراین این لخته تشکیل نمی‌شود. بیماران هموفیلی خیلی سریع دچار خونریزی نمی‌شوند چرا که لخته غیر طبیعی در این بیماران با تأخیر تشکیل می‌شود. ترومبین یک فاکتور بسیار مهم برای تجمع پلاکتی، تشکیل فیبرین، جمع شدن لخته و فعال شدن فاکتور هشتم می‌باشد. و از آنجائی که در بیماران هموفیلی تشکیل ترومبین بطور مشخص با تأخیر صورت می‌گیرد لذا ممکن است خونریزی بدنبال یک ضربه خفیف یا نامشخص روی می‌دهد. [۲]



شکل ۱-۲ نحوه مکانیسم هموستاز را نشان می‌دهد. [۲]

در صورتی که خونریزی در یک محیط بسته مثل مفصل کنترل شود بتدریج پدیده تامپوناد و فشار توده خون خونریزی را بند خواهد آورد. ولی اگر خونریزی از یک زخم وجود داشته باشد خونریزی کنترل نشده و منجر به از دست دادن خون به مقادیر زیادی از بیماران می‌شود.

در بیماران درمان شده هموفیلی، نیز از آنجائی که لخته تشکیل شده در اثر خونریزی به اندازه یک فرد طبیعی پایدار نیست امکان خونریزی مجدد وجود دارد. مصرف داروهای نظیر آسپرین که عملکرد پلاکتی را از بین می‌برند در این بیماران ممنوع است.

### ۲-۳ طبقه‌بندی و اطلاعات آمار جمعیتی

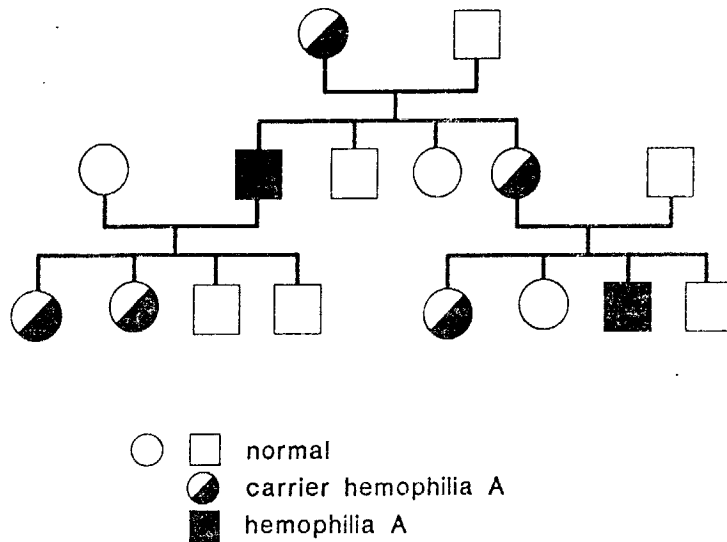
بیماری هموفیلی  $\frac{1}{5000}$  در بین جنس مذکر اتفاق می‌افتد. 80-85% بیماران از نوع هموفیلی A و 10-15% هموفیلی B می‌باشند. شانس ابتلا به هموفیلی در تمام گروه‌ها یکسان بوده و گرایش نژادی خاصی ندارد. هموفیلی در تمام گروه‌ها تظاهرات یکسان دارد. شدت بیماری هموفیلی براساس سطح فاکتور هشت یا نه در سرم خون بیماران می‌باشد.

یک واحد از هر یک از فاکتورها مقداری است که در یک سی‌سی از پلاسمای نرمال وجود دارد. معمولاً سطح فاکتور به صورت میزان فعالیت آن به درصد بیان می‌شود. (بطور طبیعی  $100u/dl$  فاکتور در سرم طبیعی وجود دارد.) در هموفیلی شدید میزان فاکتور کمتر از  $1u/dl$  است. در بیماران با شدت متوسط سطح فاکتور بین  $5-1u/dl$  است و در موارد خفیف بالای  $5u/dl$  است. استفاده از چنین سیستمی در پیش بینی وضعیت بیمار از لحاظ خونریزی کمک بسیار می‌کند. بیماران مبتلا به هموفیلی شدید اغلب بدن‌بال یک ترومای خفیف و یا بدون

وجود ضربه دچار خونریزی می‌شوند. در بیماران با شدت متوسط ترومای خفیفی تا متوسط برای ایجاد خونریزی لازم است. و در نهایت در بیماران هموفیلی خفیف ممکن است که سالها بدون تشخیص به زندگی ادامه دهند و صرفاً بدنبال یک ترومای بسیار شدید و یا عمل جراحی دچار خونریزی می‌شوند. [۳]

#### ۲-۴ - ژنتیک بیماری هموفیلی

ژن کد کننده فاکتورهای هشت و نه هر دو بر روی انتهای بازوی بلند کروموزوم  $X$  وجود دارند. بنابراین هر دو بیماری هموفیلی  $A$  و  $B$  صفت وابسته به کروموزوم  $X$  می‌باشند. نمودار تیپیک انتقال ارثی بیماری در شکل زیر آمده است. [۱]



شکل ۲-۲

مشخص شده است که میزان بالای از موتاسیون در بیماری هموفیلی وجود دارد (حدود ۲۰-۳۰٪). و این پدیده حتی در خانواده‌های که سابقه هموفیلی نیز در آنها دیده می‌شود وجود دارد. تستهای که برای ارزیابی حالت کریر در هموفیلی  $A$  بکار می‌رود رابطه