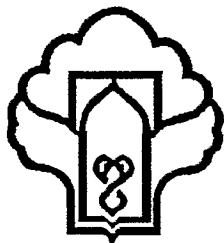


بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

۹۴۳۳۵



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی

شهید صدوقی یزد

دانشکده پزشکی

پایان نامه

برای دریافت درجه دکترای عمومی

موضوع

بررسی وضعیت آنتی‌بادیهای ضد فسفولیپید و ترومبوزهای بالینی

در بیماران مبتلا به نئوپلاسمهای بدخیم

استاد راهنما

دکتر محمدرضا مرتضوی زاده

اساتید مشاور

دکتر محمد باقر اولیاء

دکتر محمد فرات یزدی

مشاور آمار

دکتر محمدحسن لطفی

نگارش

روح‌اله صادق منش

۱۳۸۶ / ۱۲ / ۱۱

۹۴۳۳۵

سال تمصیلی: ۸۶-۱۳۸۵

۹۴۳۳۵

۱۳۸۶

## فهرست مطالب

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱	خلاصه
	شکل اول : کلیات
۵	آنتی فسفولیپید آنتی بادی
۶	اپیدمیولوژی و اتیولوژی
۶	پاتوژنز
۷	اتوانتی بادیهای تشخیصی
۷	تست آزمایشگاهی APA مثبت بدون ترومبوز
۸	درمان
۸	پیش آگهی
۹	بیان مساله و اهمیت موضوع
۱۱	مروری بر مطالعات مشابه
۱۳	اهداف، فرضیات و سؤالات پژوهشی
۱۳	هدف کلی
۱۳	اهداف ویژه
۱۳	اهداف کاربردی
۱۳	سؤالات و فرضیات
	شکل دوم : روش کار
۱۶	جامعه مورد بررسی و خصوصیات افراد مورد مطالعه
۱۶	نوع و روش تحقیق
۱۶	روش نمونه گیری و تعیین حجم نمونه
۱۶	متغیرها

<u>صفحه</u>	<u>عنوان</u>
۱۷	جمع آوری اطلاعات
۱۷	روش انجام کار
۱۸	محدودیت ها و مشکلات اجرایی و اخلاقی
	<b>فصل سوم : نتایج</b>
۲۱	نتایج
۲۴	جداول
	<b>فصل چهارم : بحث و نتیجه گیری</b>
۳۰	بحث
۳۳	نتیجه گیری
۳۳	پیشنهادها
۳۵	خلاصه انگلیسی (Summary)
۳۶	منابع و مأخذ (References)

## خلاصه

آنتی بادی های ضد فسفولیپید و ارتباط میان آنها و ترومبوزها بعنوان سندرم اولیه APS همچنین پدیده ثانویه در بیماریهای اتوایمیون مثل SLE شرح داده شده است؛ اما اخیراً آنتی بادی های ضد فسفولیپید با انواع بدخیمی ها مرتبط شده اند. مطالعات متعدد نشان داده است که وجود آنتی بادی های ضد فسفولیپید در تومورهای سالیید و غیرسالیید به مراتب بیش از میزان آن در جمعیت عمومی است؛ به هر حال ارتباط نزدیک میان آنتی بادی های ضد فسفولیپید در بیماران سرطانی و حوادث ترومبوآمبولی کمتر روشن است که در این مطالعه این ارتباط مورد بررسی قرار گرفته است.

از آنجا که حوادث ترومبوآمبولی به کرات در زمینه بدخیمی ها اتفاق می افتد و نیز ارتباط آنتی بادی های ضد فسفولیپید با ترومبوز به اثبات رسیده است هدف ما در این تحقیق اولاً تعیین فراوانی این آنتی بادیها بر حسب متغیرهای سن، جنس و نوع تومور در بیماران مبتلا به انواع بدخیمی و ثانیاً بررسی ارتباط میان بروز ترومبوز و مدت زمان بروز آن با آنتی بادی های ضد فسفولیپید در این بیماران بوده است.

مطالعه به روش Observational Prospective Cohort بر روی بیماران مبتلا به انواع بدخیمی انجام شد. روش اجرا بدین صورت بود که بطور متوالی تعداد ۱۸۰ مورد بیمار مبتلا به بدخیمی از زمان تشخیص وارد مطالعه گردید و تا زمان بروز هرگونه ترومبوآمبولی که از نظر بالینی علامتدار باشد و یا حداقل بمدت ۶ ماه مورد پیگیری قرار گرفت؛ همچنین از کلیه موارد در ابتدا و پایان مطالعه تست سرولوژی آنتی بادی آنتی فسفولیپید (IgG/IgM) بعمل آمد که بر اساس جواب مثبت یا منفی تست، بیماران در دو گروه مثبت و منفی قرار گرفتند؛ گروه مثبت تمام مواردی را شامل می شود که تست IgG یا IgM آنها بزرگتر یا مساوی 10 U/ml باشد و گروه منفی مواردی است که کمتر از 10 U/ml باشد. در نهایت نتایج رخدادهای ترومبوآمبولی مورد ارزیابی و تفسیر قرار گرفتند.

در طی مطالعه، ۲۴ مورد بدلیل فوت، عدم ادامه همکاری با طرح و نیز تغییر در جواب تست آنتی فسفولیپید آنتی بادی (APA) از مطالعه خارج شدند و در نهایت ۱۵۶ مورد با میانگین سنی ۴۸/۲۵ و انحراف معیار ۱۷/۲۵۶، بر اساس تست APA در دو گروه مثبت با فراوانی ۳۳ نفر (۲۱/۲٪) و منفی با فراوانی ۱۲۳ نفر (۷۸/۸٪) قرار گرفتند.

در مجموع از ۷۶ نفر جنس مذکر ۱۲ نفر (۱۵/۸٪) و از ۸۰ نفر جنس مؤنث ۲۱ نفر (۲۶/۳٪) تست مثبت داشتند؛ این تفاوت با  $P\text{-Value} = 0.08$  نزدیک به معنی دار بود.

میانگین سنی در گروه با تست مثبت ۴۵/۲۷ سال و در گروه با تست منفی ۴۹/۰۴ سال بود، که این اختلاف معنی دار نشد؛ همچنین در گروه بندی سنی بصورت  $< 20$ ، ۲۰-۳۹، ۴۰-۵۹ و  $\geq 60$  سال نیز رابطه معنی داری بین APA و سن وجود نداشت.

همچنین مشخص گردید از ۱۰۵ مورد بدخیمی نوع Solid تعداد ۲۱ نفر (۲۰٪) و از تعداد ۵۱ مورد Non-solid تعداد ۱۲ نفر (۲۳/۵٪) تست مثبت داشتند، که این اختلاف نیز معنی دار نشد.

از نظر رخداد ترومبوز در دو گروه، ۳۱ مورد (۲۵/۲٪) از ۱۲۳ بیمار گروه منفی و ۲۰ مورد (۶۰/۶٪) از ۳۳ بیمار گروه مثبت ترومبوز رخ داد، که تفاوت میزان بروز ترومبوز در دو گروه کاملاً معنی دار بود ( $PV \cong 0.0$ ) و ( $R\text{-Risk} \cong 2.40$ ).

میان زمان بروز ترومبوز از زمان تشخیص بدخیمی در گروه های مثبت و منفی به ترتیب ۳ ماه و ۸ ماه بود؛ که این اختلاف با ( $P\text{-Value} = 0.01$ ) معنی دار شد.

طبق نتایج بدست آمده در این مطالعه فراوانی تست APA مثبت ۲۱/۲٪ بوده که طبق مطالعات مشابه که در جمعیت های مختلف مبتلا به انواع بدخیمی و نژادهای متفاوت از ۱۲/۵٪ تا ۶۸٪ گزارش شده است، در این مطالعه نیز درصد بالائی است؛ اما ما رابطه معنی داری بین APA مثبت با سن نیافتیم، در حالیکه در اکثر مطالعات افزایش فراوانی APA مثبت را در سنین بالاتر بیان می کند که این میتواند بدلیل عدم مراجعه و همکاری بیماران با سن بالا در مطالعه ما باشد.

از نظر جنسیتی این رابطه نزدیک به معنی‌دار شد که چنانچه حجم نمونه ما بیشتر بود کاملاً معنی‌دار می‌شد، بدین معنی که تست APA بیشتر در جمعیت زنان مثبت می‌شود که مطابق با مطالعات مشابه دیگر است.

از نظر نوع تومور (solid&non-solid) نیز رابطه معنی‌داری وجود نداشت و شاید مطالعاتی با حجم نمونه بیشتر بتواند روابط معنی‌داری بین APA و بدخیمیهای خاص بیابد.

در نهایت در مقایسه گروه‌های با تست APA مثبت و منفی از نظر میزان ترومبوز و مدت زمان بروز آن رابطه معنی‌دار وجود داشت بدین معنی که در حضور APA میزان ترومبوزیز بیشتر و به فاصله کوتاهتری رخ می‌دهد؛ ازینرو این مطالعه نشان می‌دهد که با توجه به ماهیت چندعاملی ایجاد کننده ترومبوامولی در بدخیمی‌ها بصورت پارائئوپلاستیک یا غیر آن، APA مثبت بعنوان یک عامل کمک کننده و نیز تسریع کننده در وقوع ترومبوز در این بیماران بوده و میتواند منجر به انتخاب بهتر بیماران برای درمان پروفیلاکسی ضد انعقاد گردد.

---

# فصل اول

## کلیات

### (Introduction)



## آنتی فسفولیپید آنتی بادی

اولین مطالعه در مورد آنتی بادی های آنتی فسفولیپید در سال ۱۹۰۶ شروع شد، هنگامی که Wasserman تست سرولوژیکی برای سیفیلیس معرفی کرد. در سال ۱۹۴۲ ترکیب فعالی که فسفولیپید بود، یافت شد که کاردیولیپین نام گرفت. در سال ۱۹۵۰ روشن شد که تعدادی از افراد، بدون وجود مدارکی دال بر بیماری تست های مثبت سیفیلیس داشتند (پدیده مثبت کاذب) که در این بیماران اختلالات اتوایمیون شامل SLE و سندرم شوگرن با شیوع بالایی رخ داد.<sup>۱</sup> حضور ضد انعقاد های جریان خون در بیماران با SLE اولین بار در سال ۱۹۵۲ ثبت شد و در سال ۱۹۶۳ ارتباط آن با افزایش خطر ترومبوز کشف شد.<sup>۱</sup> اصطلاح آنتی فسفولیپید آنتی بادی (APA) آنتی بادیهایی را شامل می شود که علیه فسفولیپید های با بار منفی مانند کاردیولیپین، لوپوس آنتی کواگولانت، فسفاتیدیل سرین، فسفاتیدیل اینوزیتول و اسید فسفاتیدیک می باشند.<sup>۱</sup>

سندرم آنتی فسفولیپید (APS) یک بیماری اتوایمیون غیر التهابی است که فرایند پاتولوژیک اصلی آن ترومبوز می باشد؛ ترومبوز مکرر همراه با اختلالات حاملگی و حضور آنتی بادیهای ضد فسفولیپید به عنوان این سندرم توصیف می شود.<sup>۲</sup> بیماران مبتلا تظاهرات ترومبوتیک همراه با مدارک آزمایشگاهی از وجود اتوآنتی بادی های شناسایی کننده کمپلکس های آنیونی پروتئینی فسفولیپیدها دارند. این اختلال موقعی که در حضور SLE یا دیگر شرایط اتوایمیونی اصلی رخ دهد، ثانویه گفته می شود و عدم حضور اینها اولیه می باشد.<sup>۳</sup> بیماران در موارد نادری دچار فرم کاتاستروفیک سندرم آنتی فسفولیپید می باشند که با ترومبوزهای منتشر عروقی کوچک و بزرگ همراه ایسکمی و انفارکتوس چند ارگانی می باشد. همچنین، این نوع از اختلال ممکن است تابلو TTP یا DIC را تقلید کند.<sup>۳</sup>

## ایدیولوژی و اتیولوژی

آنتی بادی های آنتی کاردیولیپین با تیترا پایین در ۷ - ۲٪ افراد طبیعی و با تیترا بالا یا LA در ۲۰٪ وجود دارد. با افزایش سن، میزان تست مثبت افزوده می شود و ۸۰ - ۶۰٪ بیماران زنان هستند.<sup>۴</sup> بر اساس یک مطالعه آینده نگر به مدت ۳ سال ریسک ترومبوفلیت یا آمبولی ریه در افراد دارای تیترا متوسط تا بالای آنتی کاردیولیپین ۸ برابر بیشتر از افراد طبیعی بوده است.<sup>۴</sup> گاهی سندرم آنتی فسفولیپید می تواند در ارتباط با داروهای خاص یا عفونت ها اتفاق بیفتد. فرکانس بیماری در اعضا یک خانواده بیشتر است اما پروفایل یکسانی در HLA بیماران دیده نمی شود.<sup>۵</sup>

اگرچه آنتی بادی های ضد فسفولیپید با استعداد ترومبوتیک مرتبط هستند، اما همچنین در ۱۵ - ۵٪ افراد به ظاهر سالم نیز دیده می شود.<sup>۵</sup> اخیراً مشخص شده است که آنتی فسفولیپید آنتی بادی ها با انواع متعددی از بدخیمی ها مرتبط می باشند، اما به هر حال ارتباط نزدیک میان آنتی بادیهای آنتی فسفولیپید با حوادث ترومبوآمبولی در بیماران سرطانی کمتر روشن است.<sup>۶</sup>

مطالعات متعدد نشان داده است که وجود آنتی بادیهای آنتی فسفولیپید در تومورهای سالیید و غیر آن به مراتب بیش از میزان آن در جمعیت عمومی (۵-۱٪) است.<sup>۷،۸</sup>

## پاتوژنز

اینکه چگونه آنتی بادی های آنتی فسفولیپید موجب افزایش انعقاد پذیری می شوند، چندان روشن نیست اما توضیحات احتمالی شامل فعالیت پلاکت ها به طور مستقیم، مهار PGI<sub>2</sub> تولید شده توسط سلول های اندوتلیال یا دخالت در سنتز فعالیت پروتئین C می باشد.<sup>۵</sup> از آنجا که آنتی بادی با تیترا بالا ممکن است برای سال ها در افراد بی علامت وجود داشته باشد، احتمالاً آسیب عروقی و فعال شدن سلول اندوتلیال یا هر دو موجب بروز ترومبوز در افراد می شود. این فرایند با فعال شدن یا آپتوز پلاکتها، سلولهای

آندوتلیال یا تروفوبلاستها آغاز می گردد و در پلاکتها ، فسفولیپید فسفاتیدیل سرین با شارژ منفی از غشاء داخلی سلول به غشاء خارجی سلول که از نظر بار الکتریکی خنثی است مهاجرت می کنند و به  $\beta_2\text{GPI}$  باند می شوند. آنتی بادی آنتی فسفولیپید باند شده به  $\beta_2\text{GPI}$  آبشار سیگنالی را آغاز می کند که موجب ظهور فاکتور بافتی در سطح سلولی و مولکولهای چسبندگی شده و در نهایت تجمع پلاکتی و ترومبوز اتفاق می افتد.<sup>۴</sup>

### اتو آنتی بادیهای تشخیصی

آنتی ژنی که به آنتی بادی آنتی فسفولیپید متصل می شود،  $\beta_2\text{GPI}$  است که غلظت طبیعی آن  $200 \mu\text{g/ml}$  می باشد.  $\beta_2\text{GPI}$  از خانواده پروتئینی کمپلمان است. ELISA از دیگر تستهای تشخیص آنتی بادی آنتی کاردیولیپین بوده که در تشخیص این سندرم ، حساس اما غیر اختصاصی است. APTT در سطح پائین بطور واضح در ارتباط با سندرم نیست. تقریباً ۸۰٪ بیماران با لوپوس آنتی کواگولانت مثبت، آنتی بادی آنتی کاردیولیپین دارند و ۲۰ درصد بیماران با آنتی بادی آنتی کاردیولیپین مثبت، لوپوس آنتی کواگولانت طبیعی است.

در افراد طبیعی معمولاً سطح IgG و IgA آنتی کاردیولیپین کمتر از  $16 \text{ U/ml}$  و سطح IgM کمتر از  $5 \text{ U/ml}$  است. میزان تیتراژ مثبت متوسط،  $40-14 \text{ U/ml}$  از هر سه ایزوتایپ و تیتراژ بالای مثبت در مورد IgG بیشتر از  $80 \text{ U/ml}$  و در مورد IgM بیشتر از  $40 \text{ U/ml}$  می باشد.

### تست آزمایشگاهی APA مثبت بدون ترومبوز

در بیمارانی که علائمی از ترومبوز ندارند و تیتراژ متوسط تا بالای آنتی بادی دارند، درمان مورد بحث است. حضور دائمی آنتی بادی آنتی فسفولیپید برای چندین دهه بدون علائم بالینی به خوبی توصیف شده است. مطالعات آینده نگر نشان داده اند که این بیماران در صورت داشتن تیتراژ بالا باید بصورت پروفیلاکتیک درمان شوند.<sup>۴</sup>

## درمان

بیماران با شرح حال قبلی از ترومبوز وریدی یا شریانی و سطوح قابل توجه آنتی‌بادیهای آنتی فسفولیپید در ریسک بالای ترومبوزهای مکرر هستند. درمان فوری با هپارین و وارفارین در سطوح نسبتاً بالا (INR=2.6-3) احتمالاً برای پیشگیری از حوادث ترومبوتیک مکرر لازم است و ممکن است درمان ضد انعقاد تا پایان عمر لازم باشد.

## پیش آگهی

در مطالعات آینده نگر بقای طولانی بیماران مبتلا به APS ثابت شده است. برای ارزیابی پیش آگهی بیماران تعیین میزان عوارض بسیار مهم است. داشتن این سندرم مشخصاً نشاندهنده پیش آگهی ضعیف است.<sup>۲</sup>

## بیان مساله و اهمیت موضوع

بیماری های ترومبوآمبولی وریدی سومین عامل ایجاد بیماری کاردیو واسکولار بعد از آترواسکلروز و سکته می باشند. تخمین زده شده که سالیانه بیش از ۵۰۰ هزار الی ۲ میلیون رخداد ترومبوآمبولی وریدی شامل ترومبوزهای وریدی ساق پا ، DVT پروگزیمال و PE به تنهایی در آمریکا رخ می دهد.<sup>۹</sup>

آرمند تروشو، پزشک آلمانی اولین بار ارتباط میان سرطان و ترومبوز را در سال ۱۸۶۵ گزارش داد.<sup>۱۰</sup>

خونریزی و عوارض ترومبوتیک از علل مهم مرگ و میر در بیماران سرطانی است و در نتیجه پیشرفت های به دست آمده در درمان سرطان، شیوع این عوارض به طور فزاینده ای در سال های اخیر رو به افزایش است.<sup>۱۱</sup>

در موارد زیادی ترومبوز خودش را قبل از تشخیص سرطان زمینه ای نشان می دهد و این می تواند تشخیص سرطان را برای سالها قبل پیش گویی کند.<sup>۱۲،۱۳</sup> به هر حال مطالعات دیگری اهمیت کمتر ارتباط سرطان و ترومبوآمبولی وریدی را بیان کردند.<sup>۱۴</sup>

عوارض ترومبوتیک در بیماران سرطانی به طور معمول وجود دارد و ممکن است نتیجه تغییرات هموستاتیک پیش انعقادی باشد که در بیش از ۹۰٪ از بیماران سرطانی رخ می دهد.<sup>۱۵</sup> از نشانه های وجود ترومبوز بالا، کشف ترومبوآمبولی وریدی بعد از مرگ در تقریباً ۵۰٪ بیماران سرطانی است.<sup>۱۶</sup> تخمین زده می شود رویداد ترومبوآمبولی در بیماران سرطانی تا بیش از ۱۱٪ باشد.<sup>۱۷</sup> شیوع ترومبوزهای وریدی خصوصاً در بیماران با سرطان پانکراس، ریه، مجاری ادراری تناسلی، شکم و پستان زیاد است.<sup>۱۸</sup>

تقریباً ۱۰٪ تا ۲۰٪ بیماران با DVT ایدئوپاتیک یا سرطان واضح دارند یا از نظر بالینی به سمت سرطان می روند.<sup>۱۸</sup>

مطالعات زیادی افزایش خطر سرطان را در بیماران مبتلا به آمبولی ریه و DVT نشان می‌دهد.<sup>۲۰،۱۹</sup>

از سوی دیگر ارتباط ترومبوز با آنتی بادی ضد فسفولیپید در مطالعات مختلف به روشنی نشان داده شده است. در مطالعه آینده نگر Hopkins در بیماران لوپوسی با سندرم آنتی فسفولیپید ریسک حوادث ترومبوتیک (شریانی - وریدی) در ۲۰ سال ۵۰٪ بوده است.<sup>۲</sup>

در مطالعه ای که در سال ۱۳۸۳ در شهرستان یزد انجام شد، پس از بررسی ۶۱ بیمار مبتلا به حوادث عروقی مغز با سن زیر ۵۰ سال ارتباط مثبت (۲۰٪) بین آنتی‌بادی آنتی‌فسفولیپید و CVA را در این بیماران نشان داد.<sup>۲۱</sup>

از طرفی ارتباط میان آنتی فسفولیپید و بدخیمی‌ها در مطالعات متعدد بررسی شده است؛ از جمله یک مطالعه آینده نگر در فرانسه یافت که ۷٪ از ۱۰۱۴ بیمار متوالی پذیرفته شده در یک کلینیک آنتی فسفولیپید مثبت هستند و در بین آنها سرطان غالب ترین بیماری مرتبط با آن می‌باشد.<sup>۲۲</sup> در مطالعه ای دیگر بر روی بیماران با اولین حادثه اسکیمی یافت شد که بالاترین میزان قابل توجه افزایش سرطان در عرض ۱۲ ماه در بیماران با آنتی بادی آنتی فسفولیپید مثبت می‌باشد. (۱۹٪ در برابر ۵٪)<sup>۲۳</sup> مطالعات دیگر ارتباط ۱۲/۵-۶۸٪ میان بدخیمی و آنتی فسفولیپید را تأیید کرده اند، اما از نشان دادن ارتباط نزدیک آن با حوادث ترومبوآمبولی ناتوان بوده اند.<sup>۲۴،۲۵،۲۶،۲۷</sup> بعلاوه ارتباط نزدیک میان تیتراژ آنتی بادی و فعالیت بیماری در چندین case report و مطالعه نشان داده شده است.<sup>۲۶،۲۷،۲۸</sup>

از اینرو به نظر می‌رسد به مطالعات بیشتر جهت اثبات نقش آنتی بادیهای ضد فسفولیپید بعنوان ریسک فاکتور ترومبوزهای مکرر بیماران مبتلا به بدخیمی نیاز باشد.

## مروری بر مطالعات مشابه

- ۱- مطالعه ای که در سال ۲۰۰۶ در فرانکفورت آلمان انجام شد پس از بررسی ۵۸ بیمار مبتلا به نئوپلاسم دارای آنتی فسفولیپید آنتی بادی از نظر تظاهرات ترومبوتیک مشخص شد بیماران مبتلا به تومورهای سالیید ۴۶٪ عوارض ترومبوآمبولی ناشی از سندرم آنتی فسفولیپید داشته و از بین مبتلایان به تومورهای غیر سالیید ۳۲٪ این مشکلات را داشتند. همچنین مشخص شد رابطه ای بین تیترا آنتی بادیها با تظاهرات بالینی وجود ندارد.<sup>۲۸</sup>
- ۲- در مطالعه ای که سال ۲۰۰۶ در اسپانیا روی بیماران بدخیمی که APA مثبت داشتند انجام شد مشخص گردید حوادث ترومبوتیک خصوصاً در سنین بالا که با APA ارتباط بیشتری دارد می تواند اولین تظاهر بدخیمی باشد و همزمانی وجود APA در بیماران سرطانی دخالت مهمی در درمان و پیش آگهی آنها دارد.<sup>۲۹</sup>
- ۳- در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۶ در اسرائیل انجام شد بعد از بررسی و پیگیری ۸۶ بیمار مبتلا به نان هوچکین لنفوما (NHL) و انجام تست آنتی فسفولیپید آنتی بادی در آنها بعد از میانگین ۱/۹ سال پیگیری سطوح افزایش یافته APA در ۴۱٪ دیده شد که ارتباط قابل توجهی با سن، جنس و شدت بدخیمی دیده نشد، اما ارتباط قوی بین APA افزایش یافته و کوتاهی survival یافت شد  $P=0.0025$ .<sup>۳۰</sup>
- ۴- در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۶ در ایتالیا بر روی ۵۳ بیمار مبتلا به بدخیمی با مارکرهای بدخیمی انجام شد پس از بررسی تستهای آنتی فسفولیپید آنتی بادی مشخص گردید سطوح متوسط تا بالای APA در تعداد زیادی از بیماران وجود دارد و ارتباط خاصی با تومورهای گاستروانتریک دارد.<sup>۳۱</sup>
- ۵- در مطالعه ای که سال ۲۰۰۴ در زاگرب کرواسی بصورت review انجام شد پیشنهاد شد که تظاهرات ترومبوآمبولی در بیماران سرطانی ممکن است قسمتی از APS ثانویه و نمونه ای از اتوایمیون پارانئوپلاستیک بطور مثال سندرم پارانئوپلاستیک باشد و آنتی فسفولیپید

آنتی بادیها ممکن است یکی از عوامل کمک کننده به ایجاد ترومبوآمبولیهای پارائئوپلاستیک در بدخیمی باشد<sup>۳۲</sup>

۶- مطالعات در جمعیت‌های سفید پوست آسیایی نشان داده بیش از ۱/۳ از این بیماران APA مثبت دارند. در مطالعه ای که از آوریل ۲۰۰۰ تا می ۲۰۰۱ روی بیماران مبتلا به ترومبوز مرتبط با سرطان در سنگاپور انجام شد شیوع بالای APA ها ۶۰/۶٪ را در این بیماران نشان داد، از اینرو با توجه به حضور APA خصوصاً anti  $\beta_2$ GPI IgA بیماران سرطانی که در ریسک بالای عوارض ترومبوتیک هستند را نشان می دهد.<sup>۳۳</sup>

۷- همچنین مواردی بصورت Case report از ارتباط ترومبوزهای نادر با aPL در مبتلایان به بدخیمی انتشار یافته است که بطور مثال سکتة اسکیمیک مغزی در دختر بچه ۱۵ ساله بعنوان اولین تظاهر سندرم APS کاتاستروفیک ثانویه به AML و نیز ثبت یک مورد انسداد ورید رتین مرکزی مرتبط با رنال سل کارسینوما وسطوح افزایش یافته آنتی کاردیولیپین و آنتی فسفولیپید آنتی بادیها از آن جمله اند.<sup>۳۵،۳۴</sup>

۸- در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۲ در آلمان انجام شده ۹۰ بیمار غیرانتخابی متوالی مبتلا به NHL از نظر آنتی کاردیولیپین و آنتی  $B_2$ GPI تست شدند و بطور متوسط ۱۴ ماه از نظر بروز ترومبوآمبولی پیگیری شدند. از این میان ۲۶/۶٪ APA مثبت شدند که بیشتر در زنان و سنین بالا بود. در این مطالعه هیچ یک از موارد APA مثبت دچار ترومبوآمبولی نشدند در حالیکه در ۱۳/۳٪ که ترومبوآمبولی دیده شد همگی APA منفی بودند.<sup>۳۶</sup>

۹- در مطالعه ای که سال ۱۹۹۹ در استامبول ترکیه روی ۲۱۶ بیمار با سرطان انجام شده ۲۲٪ آنتی کاردیولیپین آنتی بادی (IgM) مثبت در برابر ۳/۴٪ در گروه کنترل بود؛ این مطالعه افزایش دو برابر را در ایجاد ترومبوآمبولی در بیماران با آنتی بادیهای مثبت (خصوصاً ایزوتوپ IgM) در مقایسه با سرولوژی منفی ها یافت و همچنین نشان داد بیماران سرطانی با حوادث ترومبوتیک سطح بالاتری از آنتی کاردیولیپین (IgM) نسبت به بیماران سرطانی بدون ترومبوز دارند (P.Value= 0.01). این مطالعه بیان می کند شناسایی بیماران



سرطانی که با ریسک بالاتر برای پیشرفت حوادث ترومبوآمبولی هستند ممکن است باعث انتخاب بهتر بیماران برای درمان ضد انعقاد بطور پروفیلاکسی گردد.<sup>۳۷</sup>

## اهداف، فرضیات و سؤالات پژوهشی

### هدف کلی:

بررسی وضعیت آنتی بادیهای ضد فسفولیپید و ترومبوزهای بالینی در بیماران مبتلا به نتوپلاسم‌های بدخیم

### اهداف ویژه:

- ۱- تعیین توزیع فراوانی آنتی بادی آنتی فسفولیپید مثبت در مبتلایان به بدخیمی بر حسب سن، جنس و نوع تومور (solid / nonsolid)
- ۲- تعیین و مقایسه میزان بروز ترومبوز در مبتلایان به بدخیمی در دو گروه آنتی بادی آنتی فسفولیپید مثبت و منفی
- ۳- تعیین و مقایسه میانگین زمانی بروز حوادث ترومبوآمبولی در مبتلایان به بدخیمی در دو گروه آنتی بادی آنتی فسفولیپید مثبت و منفی

### اهداف کاربردی:

- ۱- وضعیت آنتی بادی های ضد فسفولیپید می تواند در تعیین پیش آگهی ایجاد ترومبوز در بیماران سرطانی کمک کننده باشد .
- ۲- با توجه به وضعیت آنتی بادی های ضد فسفولیپید در بیماران سرطانی انتخاب بهتر بیماران جهت درمان ضد انعقادی بصورت پروفیلاکسی ممکن می گردد.

### سؤالات و فرضیات :

- ۱- میزان آنتی بادی آنتی فسفولیپید مثبت در مبتلایان به بدخیمی بر حسب سن، جنس و نوع تومور (solid / nonsolid) چقدر است؟

۲- میزان آنتی بادی آنتی فسفولیپید مثبت در مبتلایان به بدخیمی با سن، جنس و نوع تومور (solid / nonsolid) ارتباط دارد.

۳- میزان بروز ترومبوز در دو گروه قبلی چقدر است؟

۴- اختلاف میزان بروز ترومبوز در دو گروه قبلی قابل توجه است.

۵- متوسط زمان رخداد ترومبوز در هر گروه چقدر است؟

۶- متوسط زمان رخداد ترومبوز در دو گروه متفاوت است.

# فصل دوم

## روش کار

(Materials & Methods)

## جامعه مورد بررسی و خصوصیات افراد مورد مطالعه

جمعیت مورد مطالعه شامل بیمارانی است که از مهرماه ۱۳۸۵ تا مهرماه ۸۶ به کلینیکهای انکولوژی شهر یزد مراجعه و با شک بالینی به بدخیمی مورد ارزیابی قرار گرفته و بدخیمی در آنها نهایتاً با یکی از روشهای استاندارد ( آسیب شناسی/ فلوسیتومتری ) به اثبات رسیده باشد. این بیماران بدون در نظر گرفتن نوع بدخیمی بطور متوالی تا رسیدن به حجم نمونه لازم وارد مطالعه گردیدند.

## نوع و روش تحقیق

مطالعه از نوع مشاهده ای بصورت همگروهی آینده نگر ( Observational Prospective Cohort ) میباشد که به بررسی ارتباط میان ترومبوزهای بالینی و حضور آنتی بادی ضد فسفولیپید در بین مبتلایان به بدخیمی در دو گروه مثبت و منفی براساس تست APA (آنتی فسفو لیپید آنتی بادی) می پردازد.

## روش نمونه گیری و تعیین حجم نمونه

نمونه گیری این طرح به صورت نمونه گیری متوالی تا رسیدن به حجم نمونه لازم می باشد. حجم نمونه لازم برای این طرح بر اساس  $P_1$  ،  $P_2$  و احتمال حذف شدن تعدادی از نمونه ها ۱۸۰ مورد در نظر گرفته شده است.

$P_1 = 20\%$  (فراوانی مثبت شدن ترومبوز در بین افراد سرطانی با آنتی بادی منفی)

$P_2 = 40\%$  (فراوانی مثبت شدن ترومبوز در بین افراد سرطانی با آنتی بادی مثبت)

$$(p_1 - p_2) = 20\%$$

## متغیرها :

متغیرها به شرح جدول صفحه بعد می باشد :