بسم الله الرحمن الرحیم

IN THE NAME OF GOD

۱۵۰۴۷۳

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ، درمانی استان مرکزی

دانشکده پزشکی

پایان نامه جهت دریافت درجه دکتری پزشکی

موضوع :

بررسی شیوع هپاتیت c در بیماران مبتلا به هموفیلی و تالاسمی ماژور در استان مرکزی

کتابخانه مرکزی
دانشگاه علوم پزشکی اراک
۲۵۶
۷۷/۶/۱۷

به راهنمایی :

سرکار خانم دکتر مژگان هاشمیه

استادیار دانشگاه ، فوق تخصص بیماریهای خون و انکولوژی اطفال

نگارش :

مجتبی قمری

سال تحصیلی ۷۷ - ۷۶

۱۳۸۹/۱۰/ ۲۰

وزارت علوم، تحقیقات و فناوری
IRANDOC مرکز اطلاعات و مدارک علمی ایران
۱۵۰۴۷۳

بگذار به گیتی اثری زآنکه در آفـاق
تا چشم بهم بر زنی از ما اثری نیست

با تشکر از :

سرکار خانم دکتر هاشمیه که با راهنمایی‌های خود اینجانب را در تکمیل این پایان‌نامه مساعدت فرمودند .

و با سپاس از همکاری صمیمانه :

- جناب آقای محمدی مسئول کانون حمایت از بیماران هموفیلی استان مرکزی.
- جناب آقای فیاض مدیر عامل محترم انجمن بیماران تالاسمی استان مرکزی.
- بخش خون و آزمایشگاه بیمارستان امیرکبیر.
- بخش PCR و ELISA سازمان انتقال خون تهران.
- مرکز بهداشت استان و شهرستان اراک و مرکز بهداشت شهرستان ساوه.

تقدیم به :

مادر و پدر عزیزم ، سرمایه‌های اصلی زندگانی‌ام،

خواهران و برادر عزیزم ، چراغهای روشنی بخش راهم،

و تمام عزیزانم .

بسمه تعالی

* فهرست مطالب *

مقدمه نگارنده .....

فصل اول ۲

- مقدمه ۳

۱-۱- خلاصه‌ای از هموستاز ۳

۱-۱-۱- شرح حال و معاینات ۴

۱-۱-۲- ارزیابی های آزمایشگاهی ۴

۱-۳ هموفیلی A و B ۷

۱-۳-۱ مکانیسمهای مولکولی که باعث ایجاد هموفیلی A می‌شوند ۸

۱-۳-۲ تظاهرات بالینی: ۹

۱-۳-۲-۱ خونریزیهای عضلات و اسکلت ۹

۱-۳-۲-۲ خونریزهای تهدید کنندهٔ حیات ۱۲

۱-۳-۲-۳ جراحی ۱۲

۱-۳-۲-۴ خونریزهای متفرقه ۱۲

۱-۳-۳ اصول درمان ۱۳

۱-۳-۴ آنتی بادیهای مهارکننده علیه فاکتور ۸ ..... ۱۴

۱-۳-۵ ایدز ۱۴

۱-۳-۶ هپاتیت ۱۵

۱-۴ بیماری ون‌ویلبراند ۱۵

۱-۴-۱ نتایج آزمایشگاهی ۱۶

۱-۴-۲ بیماری‌زائی ۱۷

۱-۴-۳ اصول درمان ۱۷

۱-۵ اختلالات فیبرینوژن ۱۸

۶-۱ کمبود فاکتور ۵ ..... ۱۸
۷-۱ کمبود فاکتور ۱۰ ..... ۱۹
۸-۱ کمبود فاکتور ۷ ..... ۱۹
۹-۱ کمبود فاکتور ۱۱ (هموفیلی C) ۱۹
۱۰-۱ کمبود فاکتور ۱۳ ..... ۲۰
۱۱-۱ تالاسمی: ۲۰
۱-۱۱-۱ انتشار جغرافیایی ۲۰
۲-۱۱-۱ خلاصه‌ای از زنجیرهٔ ساخته شدن هموگلوبین ۲۱
۳-۱۱-۱ مسیرهای ژنتیکی ۲۲
۴-۱۱-۱ ژنتیک آلفا تالاسمی ۲۲
۵-۱۱-۱ ژنتیک بتا تالاسمی ۲۳
۶-۱۱-۱ بیماری زائی ۲۴
۱۲-۱ آلفا تالاسمی ۲۷
۱-۱۲-۱ هیدروپس فتالیس با هموگلوبین بارت ۲۷
۲-۱۲-۱ بیماری هموگلوبین H ۲۷
۳-۱۲-۱ آلفا تالاسمی مینور ۲۸
۴-۱۲-۱ حالت ناقلی خاموش ۲۹
۱۳-۱ سندورمهای بتا تالاسمی ۲۹
۱-۱۳-۱ تالاسمی ماژور (آنمی کولی) ۳۰
۲-۱۳-۱ بیماری‌شناسی بتا تالاسمی ۳۰
۳-۱۳-۱ تظاهرات بالینی بیماری بتا تالاسمی ۳۴
۱-۳-۱۳-۱ تغییرات استخوان‌بندی ۳۶
۲-۳-۱۳-۱ رشد و تکامل جنسی و اختلالات غدد درون ریز ۳۷
۳-۳-۱۳-۱ علائم و عوارض قلبی ۳۸

۴-۳-۱۳-۱ عوارض ریوی ۳۹
۵-۳-۱۳-۱ عوارض کبدی ۳۹
۶-۳-۱۳-۱ عوارض کلیوی ۴۰
۷-۳-۱۳-۱ بزرگی و پرکاری تحال ۴۰
۱۴-۱ ویروس هپاتیت C ۴۱
۱- ۱۴- ۱ تاریخچه ۴۱
۲- ۱۴- ۱ بیماری زائی هپاتیت C ۴۱
۱- ۲- ۱۴- ۱ پایداری ویروسی و ایمن ۴۱
۲- ۲- ۱۴- ۱ سیر طبیعی عفونت هپاتیت C ۴۲
۳- ۲- ۱۴- ۱ عفونت اولیه HCV ۴۲
۴- ۲- ۱۴- ۱ عفونت پایدار HCV ۴۲
۵- ۲- ۱۴- ۱ کارسینوم هپاتوسلولار ۴۳
۳- ۱۴- ۱ تظاهرات بالینی عفونت HCV ۴۳
۱- ۳- ۱۴- ۱ هپاتیت C حاد ۴۳
۲- ۳- ۱۴- ۱ هپاتیت فولمینانت ۴۴
۳- ۳- ۱۴- ۱ هپاتیت C مزمن ۴۴
۴- ۳- ۱۴- ۱ کارسینوم هپاتوسلولار ۴۴
۵- ۳- ۱۴- ۱ تظاهرات خارج کبدی ۴۵
۴- ۱۴- ۱ تشخیص عفونت HCV ۴۵
۱- ۴- ۱۴- ۱ سرولوژی ۴۵
۱۵- ۱ اپیدمیولوژی HCV ۴۶
۱- ۱۵- ۱ شیوع و میزان بروز هپاتیت C ۴۶
۲- ۱۵- ۱ هپاتیت C منتقله بطریق غیرخوراکی ۴۷
۳- ۱۵- ۱ هپاتیت C منتقله بطریق خوراکی ۴۷

۱-۱۶ درمان هپاتیت C مزمن ۴۸
۱-۱۷ پیشگیری از عفونت HCV ۴۸
فصل دوم: بررسی پژوهشهای قلبی ۵۰
۱- ۲ منشاء هپاتیت C ۵۱
۲- ۲ شیوه‌های شیوع آلودگی هپاتیت C ۵۲
۳- ۲ عوارض هپاتیت C ۵۳
۴- ۲ همزمانی درگیری به HIV و HCV ۵۴
۵- ۲ نحوه پیشرفت هپاتیت C ۵۵
۶- ۲ تشخیص وجود ویروس در بدن ۵۶
۷- ۲ تعیین عملکرد کبدی ۵۶
۸- ۲ روشهای درمانی .....
۹- ۲ اختلالات ایجاد شده طی درمان اینترفرون آلفا ۵۸
۱۰- ۲ ایجاد مهارکننده علیه فاکتور ۸ در بیماران تحت درمان با اینترفرون ... ۶۰
فصل سوم: متدولوژی ۶۲
۱- ۳ شیوه و نوع مطالعه بیماران ۶۳
۱-۱- ۳ وسایل لازم ۶۴
۲-۱- ۳ طریقه نمونه‌گیری ۶۴
۲- ۳ تعاریف و متغیرها ۶۴
۳- ۳ نوع متغیرها ۶۵
۴- ۳ نتایج بدست آمده در بیماران تالاسمی ۶۶
۵- ۳ نتایج بدست آمده در بیماران هموفیلی ۶۸
۶- ۳ نمودارهای درصد فراوانی ۷۰
فصل چهارم و پنجم تفسیر، نتیجه‌گیری و توصیه‌ها ۷۶
۱- ۴ تفسیر نتایج بدست آمده ۷۷

۱-۱-۴ در بیماران تالاسمی ۷۷
۱-۱-۱-۴ سن ۷۷
۲-۱-۱-۴ جنس ۷۷
۳-۱-۱-۴ AST ۷۷
۴-۱-۱-۴ ALT ۷۷
۵-۱-۱-۴ آلکالین فسفاتاز ۷۷
۶-۱-۱-۴ فریتین ۷۷
۲-۱-۴ در بیماران هموفیلی ۷۸
۱-۲-۱-۴ سن ۷۸
۲-۲-۱-۴ نوع فاکتور و شدت هموفیلی ۷۸
۳-۲-۱-۴ ALT ۷۸
۴-۲-۱-۴ AST ۷۸
۵-۲-۱-۴ آلکاین فسفاتاز ۷۸
۱-۵ توصیه‌ها ۷۹
فصل ششم ۸۱
۱-۶ خلاصه فارسی ۸۲
۲-۶ خلاصه انگلیسی ۸۴
فصل هفتم منابع و مآخذ ۸۶

فهرست جداول و نمودارها

جداول

۳-۱ جدول مقایسه هپاتیت C و جنس در بیماران تالاسمی در استان مرکزی ۶۷
۳-۲ جدول مقایسه هپاتیت C و سابقه بستری در بیماران تالاسمی در استان مرکزی ۶۷
۳-۳ جدول مقایسه هپاتیت C و جنس در بیماران هموفیلی در استان مرکزی .. ۶۹
۳-۴ جدول مقایسه هپاتیت C و سطح ALT در بیماران هموفیلی در استان مرکزی ۶۹
۳-۵ جدول مقایسه هپاتیت C وسطح AST در بیماران هموفیلی دراستان مرکزی ۶۹
۳-۶ جدول مقایسه هپاتیت C و سطح آلکالین فسفاتاز در بیماران هموفیلی در استان مرکزی ۷۰
۳-۷ جدول مقایسه هپاتیت C و نوع فاکتور تزریقی در بیماران هموفیلی در استان مرکزی ۷۰
۳-۸ جدول مقایسه هپاتیت C و شدت هموفیلی در بیماران هموفیلی در استان مرکزی ۷۰

نمودارها

۱- ۶- ۳ نمودار درصد فراوانی هپاتیت C در بیماران تالاسمی استان مرکزی ۷۰
۲- ۶- ۳ نمودار درصد فراوانی جنسیت در بیماران تالاسمی استان مرکزی ۷۱
۳- ۶- ۳ نمودار درصد فراوانی گروههای خونی در بیماران تالاسمی ۷۱
۴- ۶- ۳ نمودار درصد فراوانی افزایش AST و ALT در بیماران تالاسمی استان مرکزی ۷۲
۵- ۶- ۳ نمودار درصد فراوانی هپاتیت C در بیماران هموفیلی استان مرکزی ۷۲

۶- ۶- ۳ نمودار درصد فراوانی گروههای خونی در بیماران هموفیلی استان مرکزی ۷۲
۷- ۶- ۳ نمودار درصد فراوانی جنسیت در بیماران هموفیلی استان مرکزی ۷۳
۸- ۶- ۳ نمودار درصد فراوانی نوع اختلال خونریزی دهنده در بیماران هموفیلی استان مرکزی ۷۳
۹- ۶- ۳ نمودار درصد فراوانی نوع فاکتور تزریقی در بیماران anti HCV مثبت و منفی هموفیلی در استان مرکزی ۷۳
۱۰- ۶- ۳ نمودار درصد فراوانی شدت بیماری در بیماران anti HCV مثبت و منفی هموفیلی استان مرکزی ۷۴
۱۱- ۶- ۳ نمودار درصد فراوانی افزایش ALT در بیماران anti HCV مثبت و منفی هموفیلی استان مرکزی ۷۴
۱۲- ۶- ۳ نمودار درصد فراوانی افزایش AST در بیماران anti HCV مثبت و منفی هموفیلی استان مرکزی ۷۴
۱۳- ۶- ۳ نمودار درصد فراوانی افزایش آلکالین فسفاتاز در بیماران anti Hcv مثبت و منفی هموفیلی استان مرکزی ۷۵

مقدمه نگارنده :

امروزه دانش پزشکی در زمینهٔ بیماریهای عفونی خون مانند هپاتیت، پیشرفت شایان توجهی کرده است. از این جهت آگاهی و آموزش در این زمینه نیاز و ضرورتی مبرم است.

متأسفانه یکی از بغرنجترین مشکلات معالجهٔ هموفیلی، تالاسمی و سایر بیماریهای خونی انتقال آلودگیهای موجود در فرآورده‌های خونی است. جامعه افراد هموفیل سالهاست دست به گریبان مبارزه با این مشکلاتند. معالجه این آلودگیها و جبران پیامدهای سوئی که مصرف این فرآورده‌ها دارند، تاثیر روحی و اجتماعی بسیاری بر افراد آلوده شده می‌گذارد. از طرفی برای معالجهٔ این بیماریها هزینه هنگفتی نیاز میباشد. بررسیهای مختلف بصورت مجزا در بیماران نشان می‌دهد حدود ۸۰٪ از افراد هموفیل و درصد کمتری از افراد تالاسمی ایران در اثر استفاده از خون و فرآورده‌های خونی به هپاتیت C آلوده شده‌اند. آمارها نشان میدهد که بین ۱٪ تا ۴٪ از جمعیت دنیا به ویروس هپاتیت C آلوده‌اند. آزمایش تشخیص هپاتیت C در سالهای اخیر، یعنی سال ۱۹۹۱، ابداع شد. بنابراین، در این زمینه هنوز دانش پزشکی به اطلاعات کاملی دست نیافته است و درباره منشأ ویروس و معالجه آن تحقیقات و بررسیهای بیشتری باید انجام شود.

خوشبختانه بسیاری از افراد آلوده به این ویروس سالها در سلامتی کامل به سر می‌برند و به عقیده پزشکان سلامتی اکثر آنان به خطر نمی‌افتد و فقط عده کمی به عوارض شدید ناشی از این آلودگی مبتلا می‌شوند اخیراً امکان معالجهٔ تعدادی از این بیماران با داروی اینترفرون آلفا مسیر شده است. معالجه با این دارو در خصوص ۲۵٪ از مبتلایان موفقیت‌آمیز است. روشهای جدید معالجه و آزمایشهای جدید بسیاری در دست مطالعه‌اند.(۱۹)(۱۸)

فصل اول

مقدمه

مقدمه

۱-۱- خلاصه‌ای از هموستاز:

کلاً در نوزادان ، هم مواد پیش انعقادی و هم مواد ضد انعقادی هر دو دچار کمبود هستند در نتیجه هموستاز کمتر تنظیم شده و منجر به استعداد خونریزی و ترومبوز در آنان می‌گردد . تمام عوامل پیش انعقادی به صورت پیش ماده‌های غیر فعال وجود دارند که بعداً به صورت متوالی و سازمان یافته فعال می‌شوند . یک گروه از عوامل در محل مورد نظر به صورت فعال وجود دارند که عبارتند از فاکتورهای شماره : ۲ ، ۷ ، ۹ ، ۱۰ ، ۱۱ ، ۱۲ ، و پره کالیکرین و پروتئین C و یک سری بصورت کوفاکتور هستند، مثل: عوامل ۱۳ و ۵ و پروتئین S و کالیکرین با وزن مولکولی بالا . یک سری نیز عوامل ممانعت کننده وجود دارند عبارت از آنتی ترومبین ۳ ، آلفا ۲ ماکروگلوبولین و ممانعت کنندهٔ C_1 . کلاً کمبود مواد پیش انعقادی باعث استعداد خونریزی و کمبود مواد ضدانعقادی باعث ایجاد لخته داخل عروقی (ترومبوز) می‌گردد .

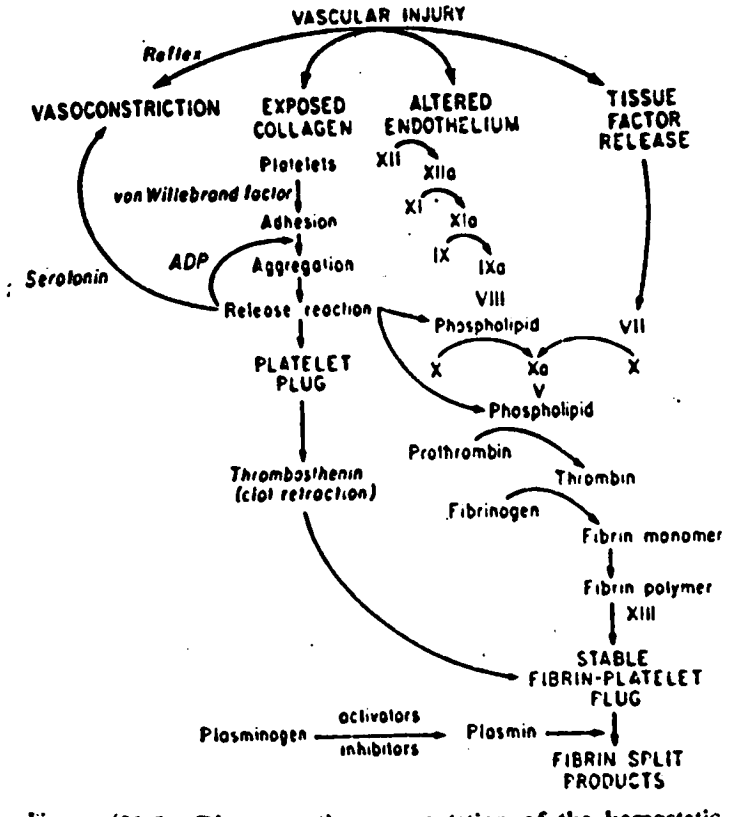
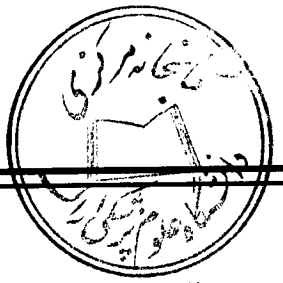


Figure 431-1. Diagrammatic representation of the hemostatic mechanism. (From Nathan DG, Oski FA: Hematology of Infancy and Childhood, 3rd ed. Philadelphia, WB Saunders, 1987, p 1294.)



۱-۱-۱- شرح حال و معاینات :

برای بررسی بیماریهای خونریزی دهنده شرح حال حساسترین قسمت است . با توجّه به اینکه اکثریت بیماران مبتلا به هموفیلی، در زمان ختنه خونریزی ندارند بنابراین این موضوع بیماری را رد نمی‌کند. شاید شایعترین بروز اختلال خونریزی دهنده برای یک فرد، جراحی لوزه‌ها باشد. و فقدان خونریزی در حین این عمل با توجه به شرایط سنی می‌تواند عامل بـه شدت قوی برای رد اختلال خونریزی دهنده باشد . گاهی هم تظاهر و نشانه بیماری بصورت بهبود وضعیت زخمها دیده می‌شود که در هموفیلی خـفیف و کـمبود فـاکـتور ۱۳ مشـاهده می‌گردد. و گاهاً تظاهراتی به شکل ایجاد هماتومهای تأخیری در این کمبودها دیده می‌شود . خونریزی از بینی و عادت ماهیانه (قاعدگی) معیارهای مناسب ، حساس و یا اختصاصی در جهت بررسی اختلالات خونریزی دهنده نمی باشند و معمولاً اگر قاعدگی طولانی داشـته باشیم علت بیشتر در نقص پلاکتی است تا کمبود یکی از پروتئینهای انعقادی . مرحلهٔ بعدی معاینات می‌باشد . معاینه پوست می‌بایست شامل بررسی از نظر هماتوم ، خونریزی منتشر پوستی (اکیموز) ، تلانژکتازی و علائم بهبود ضعیف زخمها (اسکار) و وریدهای مستع باشد . بررسی شکم از نظر بزرگی کبد و طحال و بررسی مفاصل از نظر درگیری خاص مفصلی در هموفیلی ضروری است :

۱-۱-۲- ارزیابی‌های آزمایشگاهی :

هیچ تست غربالگری وجود ندارد که بتوانیم تمام اختلالات خـونریزی دهـنده را بـا آن مشخص نمائیم . تستهای موجود و مفید در این جهت عبارتند از :

۱) زمان سیلان (BT) روشی که قبلاً بکار می رفت از طریق ایجاد جراحت در لاله گوش بود که دیگر مورد استفاده ندارد . روش جدید روش Ivy است که در آن در حالیکه دستگاه فشار خون روی بازو بسته شده و فشار آن را در حد ۴۰ میلیمتر جیوه تنظیم نموده‌ایم روی ساعد یک شکاف کوچک ایجاد می نمائیم و زمان سیلان خون را محاسبه می‌نمائیم محدوده طبیعی معمولاً" بین ۱۰ ـ ۲ دقیقه است . مواردی که زمان سیلان طولانی می‌گردد در کاهش شمارش پلاکتی ، اختلال پلاکتی و بیماریهای بافت همبند ، سندرم ، اهلرزدانلس و بیماری ون‌ویلبراند

می‌باشد . اگر کاهش پلاکتی به علت کاهش تولید باشد مثل لوکمی یا کم خونی آپلاستیک معمولاً زمان سیلان وقتی طولانی می‌شود که تعداد پلاکت زیر ۸۰ هزار در میلیمتر مکعب برسد و اگر کاهش پلاکتی به علت افزایش تخریب باشد ITP (پورپورای ترومبوسیتوپنیک ایدیوپاتیک) زمان سیلان تا وقتی که شمارش به زیر ۳۰ تا ۴۰ هزار نرسد طولانی نمی گردد . در زمان انجام این آزمایش باید سابقه مصرف آسپرین یا سایر داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی از بیمار پرسیده شود .

۲) PTT : تمام عوامل انعقادی از فاکتور I (فیبرینوژن) الی فاکتور ۱۲ (هاگمن) را اندازه‌گیری می نماید و فقط فاکتورهای ۷ و ۱۳ اندازه گیری نمی‌شوند . در کل بیش از همه نسبت به کمبود فاکتورهایی که سبب شروع مکانیسم داخلی می‌شود حساس است، مثل فاکتور ۱۲ ویاپری‌کالیکرین و یا HMWK، در صورتی که کمبود این عوامل همراه با اختلالات خونریزی دهنده نمی باشد . به صورت ایده‌آل وقتی که سطح فاکتور ۸ و یا ۹ به زیر ۳۰ ـ ۴۰ واحد/دسی متر می‌رسد بایستی PTT طولانی شود .

۳) PT : در حقیقت در این آزمایش مسیر خارجی انعقاد از طریق اضافه کردن ترومبوپلاستین یا فاکتورهای بافتی اندازه گیری می‌شود. PT نسبت به کمبود فاکتورهای موجود در مسیر خارجی، مثل فاکتورهای ۷ و ۱۰ حساس است و نسبت به کمبود پروترومبین از حساسیت کمتری برخوردار است که این بر خلاف نامگذاری این آزمایش می باشد .

۴) TT : مدت زمان لازم برای یک مقدار استاندارد ترومبین که بتواند باعث لخته شدن فیبرینوژن بیمار گردد را اندازه گیری می‌نماید . در اثر مصرف هپارین ، اورمی ، کاهش فیبرینوژن و یا نقص در فیبرینوژن طولانی می‌گردد.

۵) سطح فیبرینوژن : که از طریق ایمنولوژیک و یا عملکردی قابل بررسی می باشد و در صورت وجود نقص در فیبرینوژن بررسی ایمنولوژیک آنتی ژن به مراتب بهتر از بررسی عملکردی می‌باشد .

۶) بررسی های اختصاصی عوامل انعقادی : زمانی انجام می گردد که نتایج سایر آزمایشات غیر عادی است و یا اینکه شرح حال بیمار قویاً به نفع اختلال خونریزی دهنده

است ولی تستهای غربالگری طبیعی هستند . معمولاًدر این روش از یک مجموعه استفاده می‌شود که حاوی تمام فاکتورهای انعقادی به جز فاکتور مورد آزمایش می‌باشد و سپس توانایی پلاسمای برای تصحیح PTT و PT مورد اندازه‌گیری قرار می گیرد . در مرحله بعدی از روی یک منحنی که با توجه به سطح طبیعی پلاسمایی فاکتورهارسم شده است، سطح فاکتور سنجیده می شود و بر اساس $\frac{\text{واحد}}{\text{دسی لیتر}}$ گزارش می شود . و تقریباً در یک میلی لیتر پلاسما معادل یک واحد وجود دارد . سایر تستهای انعقادی شامل اندازه گیری FSP، اندازه‌گیری قطعاتی که دلالت بر وجود فیبرینوژن دارند (که بوسیله ترومبین لخته شده و بوسیله پلاسمین تجزیه شده است) حلالیت لخته در محلول ۵ مولار اوره (نشانگر فعالیت فاکتور ۱۳ است) و بالاخره بررسی ممانعت کننده‌ها می باشد .

معمولاً در بیمارانی که پلاسمای آنها فاقد یک فاکتور انعقادی خاص است، آنتی‌بادی علیه آن فاکتور ممکنست متعاقب تزریق فاکتور خارجی به بدن ایجاد شود. این حالت در پلاسمای بیماران مبتلا به همو فیلی A مشاهده می شود . به طوری که در ۱۵ - ۱۴ درصد آنها علیه فاکتور ۸ آنتی بادی ساخته می‌شود، که یا از طریق مستقر شدن در مکانهایی که باید این فاکتور در چرخه انعقادی موثر باشد و یا از طریق تشکیل کمپلکسهای ایمنی سبب مهار فاکتورهای انعقادی می‌گردد .

واحدی که برای اندازه گیری مهار کننده فاکتور ۸ بکار می‌رود، Bethesda است و طبق تعریف عبارت از مقدار پلاسمایی است که سبب غیر فعال کردن ۵۰ درصد از فاکتور ۸ اضافه شده در عرض ۲ ساعت می‌گردد، به شرطی که فاکتور ۸ با قیمانده بین ۲۵ تا ۷۵ درصد باشد . و بر حسب دقت پلاسمایی که آزمایش می شود واحد Bethesda تعیین می گردد .

تحت شرایط خاص ممکن است ممانعت کننده علیه فاکتورهای ۲ ، ۵، ۹ و ۱۱ ایجاد شود و ندرتاً ممکن است آنتی بادی حالت مهار کننده نداشته باشد .

۷) بررسی ضد انعقادها و تخریب کننده‌های فیبرینوژن : ضد انعقادهای فیزیولوژیک مثل پروتئین C , S، آنتی‌ترومبین ۳، ممانعت کننده C، کوفاکتورهپارین ۲ و ممانعت کننده مسیر فاکتور بافتی، از طریق ایمونولوژیکی و عملکردی قابل اندازه گیری می می‌باشند . مقادیر

مربوط به پروتئینهای C , S بایستی با مقادیر طبیعی بر اساس سن مقایسه گردد .

غلظت هپارین نیز قابل اندازه گیری است . اکثریت موارد افزایش سطح خونی هپارین توسط روشهای درمانی ایجاد می شود مثلاً در موارد تزریق غلظتهای بالا در بیمارانی که کاتتر داخل عروقی دارند . به ندرت افزایش تعداد ماست سل ها (سلولهای ترشح کننده آنتی بادی) باعث آزاد شدن مقادیر زیادی هپارین داخل جریان خون و باعث طولانی شدن آزمایشات انعقادی می شود .

۲-۱-کمبود ارثی فاکتورهای انعقادی

شایعترین این کمبودها شامل موارد هموفیلی A وB و بیماری ون و یلبراند می‌شود. کمبود برخی از فاکتورهای انعقادی خاص همراه با سمپتوم‌های خونریزی‌دهنده نیستند، مثل فاکتورهای ۱۲ ، HMWK و پری‌کالیکرین . در این بیماران PTT به طور قابل ملاحظه‌ای طولانی می‌شود، ولی از نظر بالینی علائم خونریزی مشاهده نمی شود برعکس بیمارانی که دچار اختلال در پروترومبین هستند علائم خونریزیهایی شدید دارند، ولی PT طبیعی و یا مختصر افزایش یافته است .

۳-۱-هموفیلی A , B

شایع ترین اختلال ارثی خونریزی دهنده است هم فاکتور ۸ و هم فاکتور ۹ هر دو برای انعقاد خون ضروری هستند . اگر چه مجموعهٔ فاکتورهای ۷ و کلسیم و فاکتور بافتی قادر هستند که مستقیماً فاکتور ۱۰ را فعال کنند و به این ترتیب فاکتور ۸ و ۹ را دور بزنند . مسیر طبیعی به این صورت است که به واسطه فاکتور بافتی ، فاکتور ۷ فعال شده تولید می شود که سپس سبب شکسته شدن و فعال شدن فاکتور ۹ می شود فاکتور ۹ فعال به اضافهٔ فاکتور ۸ فعال به اضافه کلسیم و فسفولیپید غشایی سبب تشکیل فاکتور ۱۰ فعال می‌شود، که در تشکیل مجموعهٔ پروترومبیناز دخالت دارد. از نظر آزمایشگاهی اندازه گیری PT در تشخیص هموفیلی A , B کمک نمی‌کند و این تست، نرمال است .از نظر بالینی خونریزی به داخل مفاصل و عضلات علامت مشخصه هموفیلی می باشد . بیماران مبتلا به هموفیلی سریعتر از سایر افراد خونریزی نمی‌کند، بلکه در این بیماران تشکیل لخته با تأخیر صورت می گیرد .

ترومبین برای تجمع پلاکتی ، تولید فیبرین ، توسعه لخته و فعال شدن فاکتور ۱۳ لازم و ضروری است. از آنجا که تشکیل ترومبین در هموفیلی همراه با تأخیر قابل ملاحظه است، خونریزی ممکن است متعاقب یک ترومای خفیف و یا بدون وارد شدن ترومای شناخته شدن اتفاق افتد. وقتی خونریزی در فضای بسته اتفاق می افتد، نهایتاً به علت اثر فشاری خون روی عروق خونریزی متوقف می گردد ولی اگر خونریزی در فضای باز باشد، در نهایت منجر به از دست رفتن حجم زیادی از خون می گردد . در بیمارانی که به میزان کافی تحت درمان نبوده‌اند لخته‌ای که تشکیل می‌شود، شکننده است و باعث پدیده خونریزی مجدد می‌گردد .

هموفیلی در هر یک مورد، بین ۵ نفر از فرد مذکر ایجاد می شود و از نظر شیوع ۸۵ - ۸۰ درصد مبتلایان دارای هموفیلی A و ۱۵ - ۱۰ درصد مبتلا به هموفیلی B هستند .

در صورتی که سطح فاکتور ۸ یا ۹ کمتر از $\frac{\text{واحد}}{\text{دسی لیتر}}$ ۱ باشد، به آن هموفیل شدید می‌گویند. اگر فاکتور بین ۵ - ۱ باشد، فرم متوسط و اگر سطح فاکتور بالای ۵ باشد، به آن فرم خفیف می‌گویند . ژنهای مربوط به فاکتورهای ۸ و ۹ هر دو در انتهای بازوی بلند کروموزم جنسی X هستند. هم هموفیل A و هم B به صورت وابسته به X به ارث می‌رسند و در ۳۰ - ۲۰ درصد مبتلایان سابقه فامیلی مثبت وجود ندارد. که علت جهش های خود به خودی زیاد در ژنهای کروموزومی این افراد است . پروتئین ناقل فاکتور ۸ مولکول ون‌ویل‌براند می‌باشد و نسبت فاکتور ۸ به این عامل در افراد طبیعی مساوی با یک می باشد .

۱-۳-۱- مکانیسمهای مولکولی که باعث ایجاد هموفیلی A می شوند عبارتند از :

۱) حذف کامل یا ناقص ژن مسئول

۲) جهشهای ژنی نقطه‌ای که منجر به تشکیل کدهای ایستایی یا تغییر در عملکرد فاکتور ۸ می شوند .

۳) جایگزینی بخشهای تکرار شونده L_1 در ترتیب ژنی .

توجیهات متعددی برای وجود کمبود فاکتور ۸ در یک فرد مونث وجود دارد. قابل قبول‌ترین فرضیه به نام لیون معروف است، که براساس آن کروموزوم X در داخل هر سلولی به صورت اتفاقی می تواند غیرفعال گردد . پس بر این اساس یک کروموزوم X فعال می تواند غیر فعال و