

عوامل خطر ژنتیکی ترومبوزهای وریدهای عمقی پا در ایران

دکتر حمید مهاجر^۱، دکتر علیرضا خسروی^۲، دکتر محمد سعادت نیا^۳، دکتر مرتضی آبدار^۴، دکتر طالب آزر^۵

چکیده

مقدمه: عوامل خطر ساز ترومبوزهای عمقی ورید پا (DVT) در جوامع مختلف متفاوت است. تا به حال مطالعه‌ی دقیقی در خاورمیانه در زمینه‌ی بررسی فاکتورهای کوآگولوپاتی ارثی و اکتسابی، که بتواند عامل خطر ساز DVT باشد، انجام نشده است. در این مطالعه عوامل خطر ساز کوآگولوپاتی ارثی و اکتسابی در بیماران مبتلا به DVT در مقایسه با گروه شاهد بررسی شد.

روش‌ها: از فروردین ۱۳۸۶ لغایت شهریور ۱۳۸۸ بیماران مبتلا به DVT، که به علت عدم تحرک بروز نکرده باشد، به همراه یک گروه شاهد مشابه از نظر سن و جنس انتخاب و وارد مطالعه شدند. فاکتورهای موتاسیون پروترومبین، موتاسیون فاکتور V لیدن، هموسیستین سرم، پروتئین C و S، آنتی ترومبین III، ANA، آنتی کاردیولیپین و آنتی فسفولیپید آنتی‌بادی در این افراد بررسی شد و یافته‌ها مورد مقایسه قرار گرفت.

یافته‌ها: محاسبه‌ی نسبت شاناس (OR) در مورد سطح خونی آنتی کاردیولیپین و هموسیستین سرم نشان داد که ارتباط مستقیم و معنی‌داری بین وقوع DVT و افزایش خونی این دو متغیر وجود دارد؛ نسبت شاناس به دست آمده به ترتیب ۷/۷۱ (حدود اطمینان: ۰/۹۹-۶۴/۵۵) و ۳/۶ (حدود اطمینان: ۱/۶-۷/۸۴) بود. ولی ارتباط معنی‌داری بین کاهش سطح خونی پروتئین C و S و آنتی ترومبین III، ANA، موتاسیون ژن پروترومبین و فاکتور V لیدن و DVT به دست نیامد.

نتیجه‌گیری: افزایش سطح هموسیستین و آنتی کاردیولیپین آنتی‌بادی عوامل خطر ساز شایع DVT در بیماران ایرانی می‌باشد. موتاسیون ژن فاکتور ۵ لیدن و موتاسیون پروترومبین از علل ناشایع برای DVT در ایران است و باید در مطالعات دیگر موتاسیون‌های جدیدتری را بررسی کرد.

واژگان کلیدی: ترومبوزهای عمقی ورید پا، عوامل خطر ساز، ایران.

مقدمه

محسوب می‌شود (۳-۱). ترومبوزهای وریدی، مانند DVT، آمبولی ریه و ترومبوزهای وریدی مغزی، در جوامع شرقی و خاورمیانه از جوامع غربی شایع‌تر است و بررسی آن در این جوامع از اهمیت بیشتری برخوردار می‌باشد (۴).

اکثر مطالعات کشورهای شرقی آسیا و خاورمیانه درصدهای متفاوتی از کوآگولوپاتی ارثی، به خصوص موتاسیون پروترومبین و فاکتور ۵ لیدن، را نشان می‌دهد؛ ولی به طور معمول، شیوع این فاکتورها کمتر از کشورهای غربی است (۷-۵). تا کنون، مطالعه‌ای

ترومبوزهای وریدی پا (Deep vein thrombosis یا DVT) شایع و اغفال کننده هستند و در صورت عدم تشخیص یا درمان مناسب می‌توانند باعث ایجاد مرگ شوند؛ با توجه به عوارض متعدد، این بیماری مورد توجه بوده، تشخیص زودرس و علت‌یابی و درمان به موقع آن از اهمیت زیادی برخوردار است (۱). مطالعات متعددی علت‌یابی این بیماری در جوامع غربی را نمایان کرده است و به غیر از عدم تحرک، که شایع‌ترین علت می‌باشد، کوآگولوپاتی ارثی و اکتسابی نیز از علل شیوع

* این مقاله حاصل پایان‌نامه‌ی دستیار تخصصی در دانشگاه علوم پزشکی اصفهان می‌باشد.

^۱ دستیار، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۲ استادیار، مرکز تحقیقات قلب و عروق اصفهان، پژوهشکده‌ی قلب و عروق اصفهان، گروه قلب، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۳ دانشیار، گروه مغز و اعصاب، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات علوم اعصاب اصفهان، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

^۴ استاد، گروه داخلی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی اصفهان، اصفهان، ایران.

گروه مورد انتخاب شدند و فاکتورهای ذکر شده در آنان بررسی شد. داده‌های کمی در نرم‌افزار SPSS نسخه‌ی ۱۷ (version 17, SPSS Inc, Chicago, IL) وارد شد؛ سپس، با استفاده از آزمون‌های t و χ^2 اختلاف بین متغیرهای کمی و کیفی و با استفاده از آزمون لوجستیک رگرسیون، نسبت شانس (OR) برای هر یک از عوامل خطر ژنتیکی ذکر شده محاسبه گردید.

یافته‌ها

در این مطالعه ۶۶ بیمار مبتلا به DVT در گروه مورد و به همین تعداد در گروه شاهد مورد بررسی قرار گرفتند. خصوصیات دموگرافیک بیماران و گروه شاهد در جدول شماره یک نشان داده شده است. مشاهده می‌شود که خصوصیات دموگرافیک در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشت و دو گروه یکسان انتخاب شده بودند. در بیماران مبتلا به DVT مدت زمان بستری در بیمارستان $2/2 \pm 4/91$ روز، شیوع درگیری پای راست و چپ به ترتیب ۱۴ (۲۱/۲ درصد) و ۵۲ (۷۸/۸ درصد) مورد، دردناکی (Tenderness) ۲۴ مورد (۳۷/۴ درصد)، درد ۶۱ مورد (۹۲/۴ درصد)، گرمی ۲۵ مورد (۳۷/۹ درصد)، قرمزی ۲۲ مورد (۳۳/۳ درصد) و فلیبیت سطحی ۲ مورد (۳ درصد) به دست آمد.

دقیق و کاملی جهت بررسی علل DVT (اکتسابی و ارثی) در ایران انجام نشده است. در این مطالعه، ما علل کوآگولوپاتی‌های ارثی و اکتسابی DVT را در بیمارانی که بی‌حرکی علت آن نبود، در مقایسه با گروه شاهد بررسی کردیم.

روش‌ها

این مطالعه به صورت مقطعی از فروردین ۱۳۸۶ لغایت شهریور ۱۳۸۸ انجام شد. بیماران مبتلا به DVT، که در بیمارستان الزهرا (س) اصفهان بستری بودند، به صورت پی در پی در این مطالعه وارد شدند. از بیماران، نمونه‌ی خون گرفته شد و شمارش سلولی، PCR جهت بررسی موتاسیون پروترومبین و موتاسیون فاکتور V لیدن، بررسی سطح هموسیستئین سرم، پروتئین S و C، آنتی‌ترومبین III و تست‌های واسکولیتی (ANA)، آنتی‌کاردیولپین و آنتی‌فسفولیپید با دستگاه الیزا، برای آنان انجام گرفت.

گروه شاهد نیز از لحاظ سن، جنس، اعمال جراحی عمومی بزرگ، شکستگی‌های استخوان‌های بلند پا، حاملگی، انفارکتوس میوکارد، مصرف داروهای استروژنی و هورمونی و نارسایی قلبی، که به عنوان عامل خطر برای DVT محسوب می‌شوند، همسان با

جدول ۱. درصد فراوانی مشخصات دموگرافیک و عوامل خطر زمینه‌ای در گروه مورد و شاهد

P value	گروه شاهد	گروه مورد	
> ۰/۰۵	۵۶	۵۰	مرد
> ۰/۰۵	۱۰	۱۶	زن
> ۰/۰۵	$52/2 \pm 14/6$	$47/82 \pm 19/01$	سن (میانگین \pm انحراف معیار)
> ۰/۰۵	۱ (۱/۵ درصد)	۰	سابقه‌ی DVT
> ۰/۰۵	۰	۰	سابقه‌ی فامیلی DVT
> ۰/۰۵	۰	۰	اعتیاد
> ۰/۰۵	۱ (۱/۵ درصد)	۰	درمان جایگزین با هورمون
> ۰/۰۵	۰	۰	بیماری ایسکمی قلبی
> ۰/۰۵	۰	۰	دیابت

جدول ۲. فراوانی (نسبی) مقادیر غیر طبیعی عوامل خطر ژنتیکی ترومبوفیلیک در گروه مورد و شاهد

عامل خطر	گروه مورد	گروه شاهد	P value	نسبت شانس	حدود اطمینان
کمبود پروتئین S	۳ (۴/۵)	۰ (۰)	۰/۱۲۲		
کمبود پروتئین C	۴ (۶/۱)	۱ (۱/۵)	۰/۱۸۳	۳/۶	۱/۶۶-۷/۸۴
افزایش آنتی کاردیولیپین	۷ (۱۰/۶)	۱ (۱/۳)	۰/۰۳۱	۷/۷۱	۰/۹۹-۶۴/۵۵
افزایش آنتی فسفولیپید	۵ (۷/۱)	۴ (۶/۱)	۰/۵	۱/۲۷	۰/۳۲-۴/۹
کاهش آنتی ترومبین ۳	۱ (۱/۵)	۰ (۰)	-	-	-
موتاسیون ژن پروترومبین	۲ (۳)	۰ (۰)	۰/۴۵	-	-
افزایش هموسیستئین	۳۱ (۴۷)	۱۳ (۱۹/۷)	۰/۰۰۱	۳/۶	۱/۶۶-۷/۸۴
موتاسیون ژن فاکتور V لیدن	۲ (۳)	۱ (۱/۵)	۰/۵	۲/۰۳	۰/۱۸-۲۲/۲۶
افزایش ANA	۱ (۱/۵)	۰ (۰)	۰/۴۵	-	-

نتایج بررسی اندازه گیری عوامل خطر ژنتیکی ترومبوآمبولیک در گروه مورد و شاهد نیز در جدول شماره ۲ دو نشان داده شده است. مشاهده می شود که کمبود پروتئین S و C، افزایش سطح آنتی کاردیولیپین، هموسیستئین و آنتی فسفولیپید و موتاسیون در ژن پروترومبین و فاکتور V لیدن در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بوده است؛ ولی محاسبه ی نسبت شانس (OR) در مورد سطح خونی آنتی کاردیولیپین و هموسیستئین سرم نشان داد که ارتباط مستقیم و معنی داری بین وقوع DVT و افزایش خونی این دو متغیر وجود دارد ($P < ۰/۰۵$). ولی ارتباط معنی داری بین کاهش سطح خونی پروتئین C و S و آنتی ترومبین III، ANA، موتاسیون ژن پروترومبین و فاکتور V لیدن با DVT به دست نیامد.

بحث

در این مطالعه شایع ترین عوامل خطر ساز DVT در بیماران ایرانی افزایش هموسیستئین و آنتی کاردیولیپین بود و شیوع عوامل خطر ساز دیگر با فاکتور II لیدن و پروتئین C و S، آنتی ترومبین III و موتاسیون پروترومبین بسیار کم گزارش شد به طوری که رابطه ی معنی داری به دست نیامد.

در این مطالعه، افزایش هموسیستئین با نسبت شانس حدود ۳/۶ عامل خطر ساز DVT تلقی شد. در مطالعات قبلی نیز هموسیستئین، عامل خطر ساز برای ترومبوزهای وریدی بوده است ولی به نظر می رسد که درصد بیماران با هموسیستئین بالا در ایران بالاتر باشد. در طول دهه ی گذشته، مطالعات اپیدمیولوژیک از افزایش هموسیستئین به عنوان عامل خطری خفیف تا متوسط نام برده اند. از بین ۲۶۹ بیماری که با اولین حمله ی DVT وارد مطالعه ی den Heijer و همکاران شدند، فقط ۱۰ درصد دارای سطح هموسیستئین بالای صدک ۹۵ بودند؛ به طوری که نسبت شانس (OR) در مقایسه با گروه شاهد که افراد سالمی بودند، ۲/۵ به دست آمد (۸). در مطالعه ی متآنالیزی که به بررسی ۱۰ مطالعه ی مورد-شاهدی در این زمینه پرداخت نیز نسبت شانس مشابهی به دست آمد (۹).

شیوع کلی آنتی بادی های آنتی کاردیولیپین در جمعیت های عمومی به خوبی مشخص نیست ولی حدود ۵-۱۰ درصد تخمین زده می شود (۱۰)؛ به طوری که در افراد پیر و بیماران مبتلا به کانسر، آترواسکلروزیس و عفونت های حاد و مزمن بیشتر است. ارتباط ترومبوآمبولیک این عامل، به خصوص در

DVT باشند؛ بلکه چون شیوع بسیار پایینی داشتند و حجم نمونه‌ی این مطالعه نیز کم بود، در آنالیز داده‌ها تفاوت معنی‌داری به دست نیامد. این مطالعه محدودیت‌هایی نیز داشت از جمله کم بودن حجم نمونه، به خصوص در گروه شاهد، که می‌تواند در معنی‌دار رابطه‌ی به دست آمده در برخی فاکتورها مؤثر باشد.

نتیجه‌گیری

هموسیستئین بالا و آنتی‌کاردیولپین آنتی‌بادی عوامل خطر ساز شایع DVT در بیماران ایرانی هستند. فاکتور V لیدن و موتاسیون پروترومبین از علل ناشایع برای DVT در ایران است و باید در مطالعات دیگر موتاسیون‌های جدیدتری را بررسی کرد. فاکتورهای مانند کاهش پروتئین S و C و آنتی‌ترومبین III نیز در بیماران ایرانی شیوع بسیار کمی دارد و به نظر می‌رسد می‌بایست در مطالعات بعدی با حجم نمونه‌ی بیشتر بار دیگر مورد بررسی قرار گیرد.

افراد جوان، به خوبی مشخص نیست اما فراوانی ابتلا به حوادث ترومبوآمبولیک در افراد سالم دارای آنتی‌کواگولان‌های لوپوسی ۶-۸ درصد بوده است (۱۱). بالا بودن آنتی‌کاردیولپین آنتی‌بادی، فاکتور دیگری بود که در این مطالعه به عنوان عامل خطر با نسبت شانس (OR) حدود ۷/۷ مشخص شد. آنتی‌کاردیولپین آنتی‌بادی در مطالعات دیگر نیز عامل خطر ترومبوزهای وریدی بوده است (۱). در یک مطالعه‌ی مورد-شاهدی، که توسط Ginsburg و همکاران بر روی شرکت‌کنندگان سالم از لحاظ ابتلا به حوادث ترومبوآمبولیک انجام گرفت، نشان داده شد که در طی یک دوره‌ی پی‌گیری ۵ ساله، ابتلا به DVT یا آمبولی ریوی در افرادی که دارای تیترا آنتی‌بادی کاردیولپین بالای صدک ۹۵ داشتند، تا ۵/۳ برابر افزایش یافت (۱۲).

کاهش پروتئین S و C و آنتی‌ترومبین III در این مطالعه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه نداشت. این به این معنی نیست که این فاکتورها نمی‌توانند عامل خطر

References

1. Rosendaal FR. Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2005; 1-12.
2. Spencer FA, Lessard D, Emery C, Reed G, Goldberg RJ. Venous thromboembolism in the outpatient setting. *Arch Intern Med* 2007; 167(14): 1471-5.
3. Tsai AW, Cushman M, Rosamond WD, Heckbert SR, Polak JF, Folsom AR. Cardiovascular risk factors and venous thromboembolism incidence: the longitudinal investigation of thromboembolism etiology. *Arch Intern Med* 2002; 162(10): 1182-9.
4. Janghorbani M, Zare M, Saadatnia M, Mousavi SA, Mojarrad M, Asgari E. Cerebral vein and dural sinus thrombosis in adults in Isfahan, Iran: frequency and seasonal variation. *Acta Neurol Scand* 2008; 117(2): 117-21.
5. Jun ZJ, Ping T, Lei Y, Li L, Ming SY, Jing W. Prevalence of factor V Leiden and prothrombin G20210A mutations in Chinese patients with deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Clin Lab Haematol* 2006; 28(2): 111-6.
6. Saour JN, Shoukri MM, Mammo LA. The Saudi Thrombosis and Familial Thrombophilia Registry. Design, rationale, and preliminary results. *Saudi Med J* 2009; 30(10): 1286-90.
7. Mohllajee AP, Curtis KM, Martins SL, Peterson HB. Does use of hormonal contraceptives among women with thrombogenic mutations increase their risk of venous thromboembolism? A systematic review. *Contraception* 2006; 73(2): 166-78.
8. den Heijer M, Koster T, Blom HJ, Bos GM, Briet E, Reitsma PH, et al. Hyperhomocysteinemia as a risk factor for deep-vein thrombosis. *N*

- Engl J Med 1996; 334(12): 759-62.
9. den Heijer M, Rosendaal FR, Blom HJ, Gerrits WB, Bos GM. Hyperhomocysteinemia and venous thrombosis: a meta-analysis. *Thromb Haemost* 1998; 80(6): 874-7.
 10. Petri M. Epidemiology of the antiphospholipid antibody syndrome. *J Autoimmun* 2000; 15(2): 145-51.
 11. Frederick A, Anderson JR, Frederick A, Spencer MD. Risk Factors for Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Supl 1): 1-9.
 12. Ginsburg KS, Liang MH, Newcomer L, Goldhaber SZ, Schur PH, Hennekens CH, et al. Anticardiolipin antibodies and the risk for ischemic stroke and venous thrombosis. *Ann Intern Med* 1992; 117(12): 997-1002.

Genetic Thromboembolic Risk Factors Associated with Deep Vein Thrombosis in a Iranian Population

Hamid Mohajer MD¹, Ali Reza Khosravi MD², Mohammad Saadatnia MD³,
Morteza Abdar MD², Taleb Azarm MD⁴

Abstract

Background: The development of venous thromboembolism is influenced by a variety of genetic and environmental risk factors. A few studies have ascertained whether thrombophilic defects are risk factors for venous thromboembolism in Middle East and Iranian populations or not.

Methods: We conducted a case-control study involving 66 consecutive patients with deep vein thrombosis without immobility and 66 healthy controls from the Al-Zahra Hospital in Isfahan, Iran.

Finding: The most frequent thrombophilic risk factor for deep vein thrombosis was homocysteine (31/66) (OR = 3.6, 95% CI = (1.66-7.84)). Anticardiolipin antibody was seen in 10.6% (OR =7.71, 95% CI = (0.99-64.55)). There were no significant differences for other risk factor such as Protein S, Protein C, Antithrombin III, Factor V leiden, and Prothrombin mutation.

Conclusion: In spite of western studies, Factor V leiden and Prothrombin mutation are rare between Iranian patients. However, homocysteine and anticardiolipin anti bodies are the most frequent risk factors. Screening for Factor V leiden and Prothrombin mutation have not cost benefit and further studies with larger sample size need to detect new mutations and assess the influence of ethnicity on thrombophilia.

Key words: Deep vein thrombosis, Risk factor, Iran.

* This paper derived from a specialty thesis in Isfahan University of Medical Sciences.

¹ Resident, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

² Assistant Professor, Isfahan Cardiovascular Research Center, Isfahan Cardiovascular Research Institute, Department of Cardiology, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

³ Associate Professor, Department of Neurology, School of Medicine and Isfahan Neuroscience Research Center, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

⁴ Professor, Department of Internal Medicine, School of Medicine, Isfahan University of Medical Sciences, Isfahan, Iran.

Corresponding Author: Mohammad Saadatnia MD, Email: saadatnia@med.mui.ac.ir