مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و یکم/شماره ۲۶۳/هفته اول بهمن ماه ۱۳۹۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۸/۳
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۰/۹

بررسی ارتباط پلی مورفیسم 4G/5G ژن PAI–۱ با خونریزی سیستم اعصاب مرکزی در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور ۱۳

دکتر مجید نادری[۱]، اکبر درگلاله[۲]، دکتر شعبان علیزاده[۳]، دکتر احمد کاظمی[۴]، شادی طبیبیان[۱]، عباس قوطاسلو[۲]، میثم کشیری[۲]، حسنیه حسینی[۵]، مریم‌سادات حسینی[۲]

مقاله پژوهشی

چکیده

مقدمه: کمبود فاکتور ۱۳یک اختلال خونریزی دهنده‌ی نادر است که بالاترین شیوع جهانی آن مربوط به استان سیستان و بلوچستان می‌باشد. این اختلال، با تظاهرات بالینی مختلف از جمله خونریزی در سیستم اعصاب مرکزی همراه است. هدف مطالعه‌ی حاضر، ارزیابی نقش پلی مورفیسم 4G/5G ژن PAI–۱ (Plasminogen activator inhibitor–۱) در خونریزی سیستم عصبی مرکزی (خونریزی داخل یا خارج مغزی) در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور ۱۳ است.

روش‌ها: مطالعه‌ی حاضر از نوع مورد–شاهد بود که بر روی ۳۲ بیمار مبتلا به کمبود فاکتور ۱۳با سابقه‌ی خونریزی داخل جمجمه‌ای به عنوان گروه مورد و همچنین ۳۲ بیمار مبتلا به کمبود فاکتور ۱۳ اما بدون هیچ گونه تاریخچه‌ای از خونریزی داخل جمجمه‌ای به عنوان گروه شاهد انجام شد. در ابتدا به منظور تأیید اختلال هر دو گروه از نظر پلی مورفیسم فاکتور ۱۳ Trp۱۸۷Arg و سپس تمامی بیماران از نظر پلی مورفیسم 4G/5G ژن PAI–۱ مورد ارزیابی قرار گرفتند. در نهایت، داده‌های به دست آمده توسط نرم‌افزار SPSS آنالیز شد.

یافته‌ها: تمامی بیماران تحت مطالعه برای پلی مورفیسم Trp۱۸۷Arg هموزیگوت بودند. همچنین تعداد برابر از افراد بیمار (۴ نفر) در گروه‌های شاهد و مورد برای پلی مورفیسم 4G/5G ژن PAI–۱ هتروزیگوت بودند و هیچ یک از بیماران برای این پلی مورفیسم هموزیگوت نبودند. تمامی بیماران هتروزیگوت، خونریزی داخل جمجمه‌ای داشتند و هیچ یک از بیماران با خونریزی خارج جمجمه‌ای موتاسیون 4G/5G ژن PAI–۱ نداشتند.

نتیجه‌گیری: پلی مورفیسم 4G/5G ژن PAI–۱ اثری در بروز خونریزی داخل یا خارج جمجمه‌ای در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور ۱۳ ندارد.

واژگان کلیدی: کمبود فاکتور ۱۳، خونریزی CNS، خونریزی داخل جمجمه‌ای، خونریزی خارج جمجمه‌ای

ارجاع: نادری مجید، درگلاله اکبر، علیزاده شعبان، کاظمی احمد، طبیبیان شادی، قوطاسلو عباس، کشیری میثم، حسینی حسنیه. **بررسی ارتباط پلی مورفیسم 4G/5G ژن PAI–۱ با خونریزی سیستم اعصاب مرکزی در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور ۱۳.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۶۳): ۱۹۹۳–۱۹۸۵

۱- دانشیار، مرکز تحقیقات ژنتیک در بیماری‌های غیر واگیر، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، زاهدان، ایران
۲- کارشناس ارشد، گروه هماتولوژی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۳- استادیار، گروه هماتولوژی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۴- استاد، گروه هماتولوژی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
۵- کارشناس ارشد، گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد زاهدان، زاهدان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر شعبان علیزاده
Email: alizadehs@sina.tums.ac.ir

مقدمه

کمبود فاکتور ۱۳ اختلالی خونریزی دهنده با توارث اتوزوم مغلوب و با شیوع ۱ در ۱ تا ۳ میلیون نفر می‌باشد (۲-۱). کمبود شدید فاکتور ۱۳ به عنوان یک اختلال خونریزی دهنده‌ی نادر (RBD یا Rare bleeding disorder) اغلب در مناطق بالای ازدواج فامیلی مشاهده می‌شود. بر اساس اطلاعات موجود، استان سیستان و بلوچستان در جنوب شرق ایران بیشترین شیوع کمبود فاکتور ۱۳ در جهان را دارا می‌باشد (۱). این اختلال طیف گسترده‌ای از علایم بالینی از خونریزی خفیف تا عوارض تهدید کننده‌ی زندگی از جمله خونریزی CNS (Central nervous system) را بروز می‌دهد (۳، ۱).

خونریزی داخل جمجمه‌ای یک تظاهر بالینی شایع اما تهدید کننده‌ی حیات در بیماران مبتلا به کمبود شدید فاکتور ۱۳ است که به عنوان علت اصلی مرگ و میر در این بیماران شناخته می‌شود (۵-۴). در میان اختلالات خونریزی دهنده‌ی نادر شامل کمبود فاکتورهای ۱، ۲، ۵، ۷، ۱۰، ۱۱، ۱۳و کمبود مشترک فاکتورهای ۵ و ۸ خونریزی CNS در بیماران مبتلا به کمبود فاکتورهای ۱۳، ۷ و ۱۰ دارای شیوع بیشتری می‌باشد (۷-۶).

جهش در زیر واحد A فاکتور ۱۳ علت اصلی کمبود مادرزادی فاکتور ۱۳ است و اغلب در هر ۱ تا ۳ میلیون نفر مشاهده می‌شود. این در حالی است که زیر واحد B فاکتور ۱۳ علت نادر بیماری محسوب می‌شود. اگر چه، جهش‌های مختلفی در هر یک از این زیر واحدها گزارش شده است، اما جهش Missense در زیر واحد A در برگیرنده‌ی ۵۰ درصد کل جهش‌های فاکتور ۱۳ می‌باشد (۸، ۳).

مهار کننده‌ی فعال کننده‌ی پلاسمینوژن-۱ (PAI-۱ یا Plasminogen activator inhibitor-۱) که توسط سلول‌های اندوتلیال تولید می‌شود، یکی از اجزای اصلی سیستم انعقادی است که در تنظیم منفی فرایند فیبرینولیز در پلاسما نقش دارد (۹). کاهش سطح پلاسمایی PAI-۱ منجر به افزایش فعالیت سیستم فیبرینولیز و در نتیجه، افزایش استعداد فرد به خونریزی خواهد شد. کاهش سطح پلاسمایی PAI-۱ می‌تواند همراه با عوارض خونریزی دهنده‌ای همچون Menorrhagia، خونریزی از بینی، خونریزی پس از تروما، خونریزی پس از جراحی و هماترروزمی باشد. علاوه بر این، کمبود PAI-۱ با عوامل تهدید کننده‌ی حیات مانند خونریزی از بندناف و خونریزی از سیستم اعصاب مرکزی همراه می‌باشد (۱۰-۹).

بر این اساس، مطالعه‌ی حاضر با هدف ارزیابی نقش پلی مورفیسم‌های ۴G/۵G ژن PAI-۱ در خونریزی مغزی در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور ۱۳ در جنوب شرق ایران اجرا گردید.

روش‌ها

جمعیت مورد و گروه شاهد

مطالعه‌ی مورد- شاهدی حاضر بر روی ۳۲ بیمار مبتلا به کمبود فاکتور ۱۳ و دارای سابقه‌ی خونریزی سیستم اعصاب مرکزی و نیز ۳۲ بیمار مبتلا به کمبود فاکتور ۱۳ و بدون هیچ گونه سابقه‌ای از خونریزی مغزی به عنوان گروه شاهد انجام شد.

تمام بیماران از مرکز هموفیلی شهر زاهدان انتخاب شدند و پس از توجیه طرح، از تمام بیماران یا والدین آن‌ها رضایت‌نامه‌ی کتبی کسب شد. همچنین مطالعه به تصویب کمیته‌ی اخلاق پزشکی دانشگاه علوم پزشکی تهران رسید.

بیماران با آزمایش حلالیت لخته در اوره‌ی ۵ مولار یا منوکلرواستیک اسید ۱ درصد غیر طبیعی، سابقه‌ی خونریزی داخل یا خارج جمجمه‌ای که توسط اسکن توموگرافی کامپیوتری (CT scan یا Computed tomography scan) (Toshiba Aquilion:Toshiba Medical systems, Japan) تأیید شده بود و یا پاسخ مناسب به درمان با فراورده‌ی درمانی وارد مطالعه شدند. در ادامه، بیماران مبتلا به کمبود همزمان فاکتور ۱۳ با سایر فاکتورهای انعقادی، سابقه‌ی خونریزی مغزی به وسیله‌ی سایر عوامل خطرناک شامل بیماری کبدی و تومورهای مغزی از مطالعه خارج شدند.

بیماران تحت مطالعه، کمبود شدید فاکتور ۱۳ داشتند که توسط آزمایش‌های اوره‌ی ۵ مولار و منوکلرواستیک ۱ درصد شناسایی شدند. این آزمایش‌ها نشان دهنده‌ی سطح پلاسمایی ۱۳ به ترتیب ۱ درصد > و ۱۰ درصد > می‌باشد. در ابتدا، یک پرسش‌نامه راجع به ویژگی‌های دموگرافی شامل سن، جنس، وزن، سابقه‌ی خونریزی CNS و همچنین مدت زمان آن و نیز مقدار و نوع درمان برای هر بیمار توسط یک پرسنل آموزش دیده تکمیل شد.

استخراج DNA

به منظور جداسازی DNA، ۲ میلی‌لیتر نمونه‌ی خون از بیماران تحت مطالعه در لوله‌ی حاوی ضد انعقاد EDTA (Ethylenediaminetetraacetic acid) جمع‌آوری شد. DNA ژنومی از گلبول‌های سفید نمونه‌ها توسط کیت (Viogene, USA) استخراج گردید. در مرحله‌ی بعد به منظور تعیین کیفیت DNA استخراج شده، نمونه‌ها توسط اسپکتروفتومتر و نیز توسط الکتروفوز بررسی شدند.

مطالعات DNA

پلی مورفیسم فاکتور ۱۳ (Trp۱۸۷Arg)

در ابتدا تمام بیماران مورد مطالعه از نظر جهش Trp۱۸۷Arg (C.۵۵۹T > C) مورد بررسی قرار گرفتند. جهت ارزیابی این پلی مورفیسم، DNA ژنومی توسط واکنش (Polymerase chain reaction) PCR تکثیر شد و در مرحله‌ی بعد، به کمک تکنیک (Restriction fragment length polymorphism) RFLP و توسط آنزیم Eco۱۳۰I (Fermentas Life Sciences, York, UK) و طبق دستورالعمل شرکت سازنده، مورد هضم آنزیمی قرار گرفت. در افراد فاقد موتاسیون، پس از اثر آنزیم، محصول PCR اولیه به سه بخش ۶۸، ۳۹۲- و ۵۳ جفت بازی، در افرادی که برای موتاسیون هتروزیگوت بودند، به قطعات ۴۶۰-، ۳۹۲ و ۶۸ و در افراد هموزیگوت، به قطعات ۴۶۰- و ۵۳ جفت بازی تبدیل شد (جدول ۱).

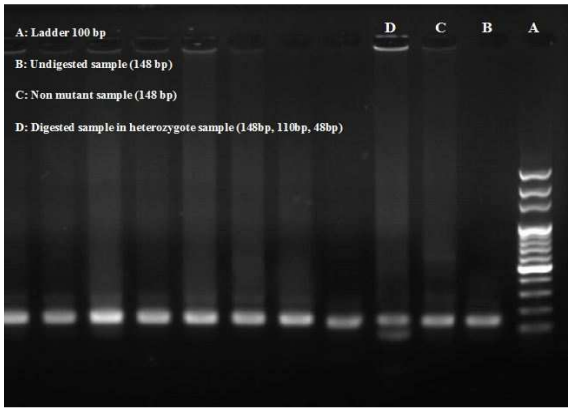
جدول ۱. شرایط PCR (Polymerase chain reaction) و پرایمرهای مورد استفاده در مطالعه

پلی مورفیسم	پرایمر	محصول PCR (جفت باز)	آنزیم محدود کننده
Trp۱۸۷ Arg۱۳F	Forward: 5′-TTGCAGACTTGCCTGATTTG-3′ Reverse: 5′CAAGCGATCCTCCCATCTTG-3′	۵۱۳	Eco۱۳۰I
PAI-۱ ۴G/۵G	Forward: 5-CACAGAGAGAGTCTGGACACGTGA-3 Reverse: 5-TGCAGCCAGCCACGTGATTGTCTAG-3	۱۴۸	Bse–RI

PAI-1: Plasminogen activator inhibitor-1

پلی مورفیسم ۱۳ ۴G/۵G PAI-۱ در افراد مبتلا به کمبود فاکتور ۱۳

DNA ژنومی جدا شده به کمک پرایمرهای Forward و Reverse تکثیر داده شد و در ادامه، محصول PCR به دست آمده به کمک Bse-RI (New England Biolabs, Inc., U.S) به مدت ۳ ساعت در دمای ۳۷ درجه‌ی سانتی‌گراد، طبق دستورالعمل شرکت سازنده مورد هضم آنزیمی قرار گرفت (شکل ۱). سرانجام محصولات حاصل از هضم آنزیمی در ژل آگارز ۱ درصد حاوی ۰/۵ گرم در میلی‌لیتر اتیدیوم بروماید مورد ارزیابی قرار گرفتند.



شکل ۱. نتایج حاصل از هضم آنزیمی برای پلی مورفیسم، PAI-۱ ۴G/۵G

A: مارکر ۱۰۰ جفت بازی، B: محصول ۱۴۸ جفت بازی که تحت تاثیر آنزیم قرار نگرفته است، C: PAI-۱ ۴G/۵G نمونه فرد فاقد پلی مورفیسم؛ D: PAI-۱ ۴G/۵G نمونه یک فرد هتروزیگوت برای پلی مورفیسم

آنالیز آماری

نتایج برای متغیرهای کمی به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شد. P < ۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. آزمون آماری t نیز برای مقایسه‌ی گروه‌های مورد و شاهد مورد استفاده قرار گرفت. ارتباط بین پلی مورفیسم ژن PAI-۱ و خونریزی مغزی با استفاده از رگرسیون لجستیک محاسبه شد و به صورت نسبت شانس (OR یا Odds ratio) با سطح اطمینان (CI یا Conficence interval) ۹۵ درصد بیان شد.

یافته‌ها

ویژگی‌های افراد مورد مطالعه

تمامی بیماران مورد مطالعه، دارای آزمایش حلالیت لخته‌ی غیر طبیعی در محیط اوره‌ی ۵ مولار و یا اسید منوکلرواستیک ۱ درصد بودند. هر چند که این آزمایش ها در کنار تظاهرات بالینی و پاسخ به درمان با پلاسمای تازه منجمد (FFP یا Fresh frozen plasma) و کنسانتره‌ی فاکتور ۱۳ برای تشخیص بیماران کافی به نظر می رسیدند، اما تمامی بیماران از نظر وجود پلی مورفیسم Trp۱۸۷Arg که از قبل برای بیماران این استان گزارش شده بود، مورد ارزیابی قرار گرفتند. بررسی مولکولی بیماران نشان داد که تمام بیماران تحت مطالعه برای موتاسیون CGG: TGG در کدون ۱۸۷ در اگزون ۴ از ژنزیر واحد A فاکتور ۱۳ هموزیگوت بود. این موتاسیون، منجر به جایگزینی تریپتوفان با آرژنین در جایگاه ۱۸۷ می‌شود. این جایگزینی، منجر به ایجاد پیوند استری بین اتم های آرژنین و محیط اطراف و در نتیجه تولید پروتئینی ناپایدار می‌گردد.

بررسی بالینی بیماران نشان داد که خونریزی از بندناف، شایع ترین تظاهر بالینی (۸۵ درصد) در تمام افراد مورد مطالعه بود. هماتوم و اکیموز از دیگر

تظاهرات بالینی شایع در میان بیماران مورد بررسی بود که به ترتیب در ۷۹ درصد و ۷۵ درصد بیماران مشاهده گردید. خونریزی پس از ختنه، تأخیر در التیام زخم، خونریزی پس از کشیدن دندان و خونریزی از بینی به ترتیب در ۲۲، ۱۵، ۱۳ و ۱۲ درصد بیماران دیده شد.

خونریزی مغزی

از بین ۳۲ بیمار با خونریزی مغزی، ۷ بیمار (۲/۸ درصد) دچار خونریزی مغزی مکرر پیش از آغاز درمان پیشگیرانه شده بودند. در حالی که سایر بیماران با خونریزی مغزی تنها یک بار دچار خونریزی مغزی شده بودند. به طور تقریبی، تمام بیماران (۹۶/۹ درصد) داری پاسخ مناسب به درمان پیشگیرانه بودند و هیچ یک از این بیماران، به جز یک نفر دچار خونریزی مغزی نشده بودند.

بررسی آماری مشخص کرد که ارتباط معنی‌داری بین سن تشخیص کمبود فاکتور ۱۳ و وقوع خونریزی مغزی وجود دارد ($P < ۰/۰۰۲$، $r = ۰/۴۹۵$). همچنین ارتباط معنی‌داری بین عود خونریزی مغزی و جنسیت بیماران وجود داشت.

خونریزی داخل پارانشیم مغزی، شایع‌ترین محل خونریزی مغزی بود و در ۲۶ بیمار دیده شد (۹۲/۸ درصد). همچنین خونریزی Subdural و Epidural در دو بیمار دیده شد (۷/۱ درصد). مناطق آناتومیک خونریزی داخل پارانشیم در بیماران در ناحیه‌ی تمپورال در ۹ بیمار (۳۲/۲ درصد)، در ناحیه‌ی پس سری در ۸ بیمار (۲۸/۶ درصد) خونریزی منتشر داخل پارانشیم در ۷ بیمار (۲۵ درصد) و Tempro-occipital در ۲ بیمار (۷/۱ درصد) بیمار وجود داشت.

پلی مورفیسم ۴G/۵G ژن PAI-۱

پلی مورفیسم ژن PAI-۱ یک پلی مورفیسم شایع مهار کننده‌ی فعال کننده‌ی پلاسمینوژن-۱ است که فعالیت و عملکرد این فاکتور آنتی فیبرینولیتیک را تحت تأثیر قرار می‌دهد. مطالعه‌ی حاضر نشان داد که هیچ یک از بیماران در گروه مورد و شاهد برای این پلی مورفیسم هموزیگوت نبودند. همچنین مشاهده شد که تعداد یکسانی از بیماران در گروه‌های مورد و شاهد (۴ بیمار) برای این پلی مورفیسم شایع از مهار کننده‌ی فعال کننده‌ی پلاسمینوژن-۱ هتروزیگوت بودند. هیچ تفاوت آماری میان دو گروه از بیماران مبتلا به کمبود فاکتور ۱۳ در رابطه با این موتاسیون وجود نداشت ($P > ۰/۰۵$). همچنین هیچ گونه ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم ۴G/۵G ژن PAI-۱ در حالت هتروزیگوت و خونریزی مغزی وجود نداشت ($P = ۰/۱۹۱$، ۹۵ CI: ۰/۸۳-۲/۵۹، $OR = ۱/۴۶$ درصد).

تمام بیماران با پلی مورفیسم هتروزیگوت ۴G/۵G ژن PAI-۱، خونریزی داخل جمجمه‌ای (Intracranial hemorrhage) داشتند؛ در حالی که بیماران با خونریزی خارج جمجمه‌ای (Extracranial hemorrhage) فاقد پلی مورفیسم ۴G/۵G ژن PAI -۱ به صورت هتروزیگوت بودند و این تفاوت، بین دو گروه از بیماران با خونریزی مغزی از نظر آماری معنی‌دار بود ($P < ۰/۰۰۱$).

بحث

کمبود فاکتور ۱۳ یکی از اختلالات خونریزی دهنده‌ی نادر (RBD) با شیوعی در حدود ۱ نفر به ازای هر ۱ تا ۳ میلیون نفر در جمعیت عمومی می‌باشد. شیوع این اختلال در استان سیستان و بلوچستان بالا است؛ به طوری که بیش از ۳۵۰ بیمار مبتلا به کمبود شدید

فاکتور ۱۳ در مرکز هموفیلی در این استان تشخیص داده شده‌اند و تحت درمان پیشگیرانه می‌باشند. در حقیقت، این استان با شیوع ۹۰ نفر به ازای هر یک میلیون نفر از این اختلال، دارای بیشترین شیوع بیماری در سراسر جهان می‌باشد (۳-۲). کمبود شدید فاکتور ۱۳ با طیف گسترده‌ای از تظاهرات بالینی شامل خونریزی پس از ختنه، تأخیر در التیام زخم، خونریزی پس از کشیدن دندان، خونریزی از بینی و خونریزی مغزی همراه می‌باشد (۱۲-۱۱).

ارتباطی بین پلی مورفیسم‌های Pro۵۶۴Leu و Tyr۲۰۴Phe ژن فاکتور ۱۳ و کاهش مقدار فاکتور ۱۳ در پلاسما وجود دارد؛ در نتیجه، بررسی ژنوتیپ فاکتور ۱۳ بر اندازه‌گیری سطح فعالیت فاکتور ۱۳ ارجحیت دارد (۱۳).

به طور کلی، مزیت مطالعات بر روی واریانت‌های ژنتیکی (از جمله فاکتور ۱۳) در این است که در بدو تولد ثابت هستند؛ اما بررسی سطح فعالیت پلاسمایی فاکتور ۱۳ تحت تأثیر بیماری‌های گوناگون و رخدادهای عروق مغزی، تغییر خواهد کرد و سطح فعالیت این فاکتور دچار نوساناتی خواهد شد (۱۴).

خونریزی مغزی، مهم‌ترین تظاهر بالینی تهدید کننده‌ی زندگی بیماران مبتلا به کمبود شدید فاکتور ۱۳ می‌باشد. در مرکز مورد مطالعه، حدود ۵۰ بیمار مبتلا به کمبود شدید فاکتور ۱۳، دچار خونریزی مغزی شده‌اند. در استان سیستان و بلوچستان در خانواده‌های مبتلا به کمبود شدید فاکتور ۱۳ و سابقه‌ی مرگ و میر ناشی از خونریزی مغزی، نگرانی بزرگ از تکرار این عارضه‌ی خطرناک وجود دارد (۱۵، ۱۱).

در چنین خانواده‌هایی به علت عدم مراجعه به پزشک و تشخیص به موقع بیماری، برخی از فرزندان آن‌ها به علت خونریزی مغزی ناشی از ضایعات ترومایی یا غیر ترومایی فوت کرده‌اند. اگر چه این یک ادعا است؛ اما به نظر می‌رسد که این مرگ و میرهای ناشی از خونریزی مغزی، به دلیل کمبود فاکتور ۱۳ در این بیماران بوده است. حضور یک یا چندین کودک با خونریزی مغزی ناشی از کمبود فاکتور ۱۳ در این خانواده‌ها، دلیلی بر این ادعا است.

به دلیل این نگرانی، یک مطالعه‌ی گسترده بر روی بیماران مبتلا به کمبود فاکتور ۱۳ در این استان آغاز شد. در ابتدا نگرانی عمده در مورد بیماران مبتلا به کمبود فاکتور ۱۳، تشخیص بیماری بود. در تنها مرکز هموفیلی استان در شهرستان زاهدان، تشخیص بیماری بر اساس سابقه‌ی خانوادگی، الگوی تظاهرات بالینی و آزمایش حلالیت لخته در اوره‌ی ۵ مولار یا محیط منوکلرواستیک اسید ۱ درصد صورت می‌گرفت (۳). به علت این نگرانی‌ها، یک مطالعه‌ی مولکولی روی تمام بیماران مورد مطالعه برای تشخیص بیماری انجام شد و طی آن از نتایج مطالعات Trinh و همکاران (۷) و همچنین تمدن و همکاران (۸) در مورد پلی مورفیسم Arg۱۸۷Trp، استفاده شد.

مطالعه‌ی حاضر نشان داد که تمامی بیماران برای پلی مورفیسم Arg۱۸۷Trp هموزیگوت بودند. این پلی مورفیسم منجر به ناپایداری زیر واحد A فاکتور ۱۳ و کاهش قابل ملاحظه در سطح پلاسمای فاکتور ۱۳ می‌شود (۷). تعیین این پلی مورفیسم در این گروه بزرگ از بیماران مبتلا به کمبود فاکتور ۱۳، یک یافته‌ی حیاتی در تشخیص و مدیریت بیماری در این

استان می‌باشد. این پلی مورفیسم می‌تواند به سادگی و با قابلیت اطمینان بالا به عنوان یک آزمون تشخیصی برای بیماران مورد استفاده قرار گیرد و به کارگیری این پلی مورفیسم منجر به تشخیص دقیق بیماری و جلوگیری از تشخیص نادرست این اختلال خواهد شد.

این اولین مرحله از مدیریت این اختلال در این استان بود. از آن جایی که این ۶۴ بیمار، تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به کمبود فاکتور ۱۳ را تشکیل می‌دادند، اطلاعات بالینی این بیماران نیز دارای اهمیت ویژه بود. مطالعه‌ی حاضر نشان داد که در میان این بیماران، خونریزی بندناف، شایع‌ترین تظاهر بالینی بیماران بود و ۸۳ درصد از بیماران، این تظاهر بالینی را بروز دادند. در مطالعه‌ی عشقی و همکاران بر روی ۶۴ بیمار مبتلا به کمبود فاکتور ۱۳، خونریزی از بندناف شایع‌ترین تظاهر بالینی (۸۳ درصد) معرفی شد و در مطالعه‌ی آن‌ها کبودی آسان (۵۰ درصد) و هماتوم (۴۶ درصد) سایر تظاهرات بالینی شایع معرفی شدند (۱۶). در مطالعه‌ی حاضر نیز هماتوم به عنوان یک تظاهر بالینی شایع شناخته شد و در ۷۹ درصد از بیماران مشاهده شد.

یکی دیگر از اهداف این مطالعه، ارزیابی تأثیر پلی مورفیسم ۴G/۵G ژن PAI-۱ در میزان بروز خونریزی مغزی در میان بیماران بود. پلی مورفیسم ۴G/۵G ژن PAI-۱ با اختلالات متعددی از جمله سقط جنین، بیماری عروقی کرونر، سکته‌ی قلبی (MI یا Myocardial infarction) و عوارض ترومبوتیک و هموارژیک همراه است (۱۴-۱۳). در مطالعات گذشته، ارتباط معنی‌داری بین خونریزی‌های مغزی زنان سفیدپوست و پلی مورفیسم ۴G/۵G ژن PAI-۱ وجود داشته و خطر ابتلا به خونریزی مغزی در افرادی که این پلی مورفیسم را در همراهی با یکی از پلی مورفیسم‌های فاکتور ۱۳ دارند حدود ۲۰ برابر افزایش می یابد (۱۴-۱۳). در مطالعه‌ی نادری و همکاران، ارتباط قوی بین پلی مورفیسم Thr۳۲۵Ile ژن TAFI و احتمال خونریزی مغزی در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور ۱۳ شناسایی شد که احتمال خونریزی مغزی را در این بیماران ۲۰ برابر افزایش می‌داد (۱۵).

نتیجه‌گیری

هدف مطالعه‌ی حاضر، بررسی نقش این پلی مورفیسم در وقوع خونریزی مغزی در بیماران مبتلا به کمبود شدید فاکتور ۱۳ بود. مطالعه‌ی حاضر همچنین به بررسی جهت یافتن یک عامل ژنتیکی ثانویه برای پیش‌بینی خطر خونریزی دستگاه عصبی مرکزی در بیماران پرداخت. با استفاده از این فاکتور، پیش‌آگهی تمام بیماران مشکوک به خونریزی مغزی را می‌توان تحت مراقبت‌های شدید پزشکی قرار داد و از نرخ مرگ و میر و عوارض و هزینه‌های اجتماعی و مالی ناشی از این بیماری در استان کاست. اما مطالعه‌ی حاضر هیچ گونه ارتباط معنی‌داری بین پلی مورفیسم ۴G/۵G ژن PAI-۱ و خطر خونریزی مغزی در بیماران مبتلا به کمبود شدید فاکتور ۱۳نیافت. با این وجود، با توجه به نقش فاکتورهای ژنتیکی در بروز اختلالات ترومبوتیک مغزی، بررسی جهت فاکتورهای ژنتیکی دیگر ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر حاصل پایان‌نامه‌ی کارشناسی ارشد با عنوان «بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم ژن‌های TAFI، PAI و MMP با خونریزی مغزی در بیماران مبتلا به خونریزی مغزی» می‌باشد. نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران به دلیل حمایت مالی این طرح به شماره‌ی ۱۹۲۱۳-۳۱-۴-۹۱ قدردانی نمایند.

References

1. Karimi M, Bereczky Z, Cohan N, Muszbek L. Factor XIII deficiency. Semin Thromb Hemost 2009; 35(4): 426-38.
2. Naderi M, Dorgalaleh A, Tabibian Sh, Alizadeh Sh, Eshghi P, Solaimani Gh. Current understanding in diagnosis and management of factor XIII deficiency. Iran J Pediatr Hematol Oncol. 2013; 3(4): 164-72.
3. Naderi M, Imani M, Eshghi P, Dorgalaleh A, Tabibian S, Alizadeh S, et al. Factor XIII deficiency in Sistan and Baluchistan province. Sci J Blood Transfus Organ 2013; 10(3): 282-8. [In Persian].
4. Siboni SM, Zanon E, Sottilotta G, Consonni D, Castaman G, Mikovic D, et al. Central nervous system bleeding in patients with rare bleeding disorders. Haemophilia 2012; 18(1): 34-8.
5. Naderi M, Eshghi P, Saneei Moghaddam E, Alizadeh S, Dorgalaleh A, Younesi MR, et al. Safety of human blood products in rare bleeding disorders in southeast of Iran. Haemophilia 2013; 19(2): e90-e92.
6. Naderi M, Eshghi P, Karimi M, Alizadeh Sh, Dorgalaleh A. Prophylactic program in fxiii deficient patients from Iran. Proceedings of the 54th ASH Annual Meeting and Exposition; 2012 Dec 8-11; Atlanta, GA; 2012.
7. Trinh CH, Sh EW, Eshghi P, Miri-Moghaddam E, Zadeh-Vakili A, Markham AF, et al. Molecular analysis of sixteen unrelated factor XIIIA deficient families from south-east of Iran. Br J Haematol 2008; 140(5): 581-4.
8. Tamaddon G, Kazemi A, Rastegar G, Alla F, Hejazi S. Molecular basis of inherited factor XIII- A deficiency among patients from Sistan-Baluchestan. Zahedan J Res Med Sci 2010; 11(4): 19-24. [In Persian].
9. Agren A, Wiman B, Stiller V, Lindmarker P, Sten-Linder M, Carlsson A, et al. Evaluation of low PAI-1 activity as a risk factor for hemorrhagic diathesis. J Thromb Haemost 2006; 4(1): 201-8.
10. Reiner AP, Schwartz SM, Frank MB, Longstreth WT, Jr., Hindorff LA, Teramura G, et al. Polymorphisms of coagulation factor XIII subunit A and risk of nonfatal hemorrhagic stroke in young white women. Stroke 2001; 32(11): 2580-6.
11. Naderi M, Dorgalaleh A, Alizadeh S, Kashani KZ, Tabibian S, Kazemi A, et al. Polymorphism of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and risk of intracranial haemorrhage in factor XIII deficiency. Haemophilia 2014; 20(1): e89-e92.
12. Naderi M, Imani M, Eshgh P, Dorgalaleh A, Tabibian Sh, Alizadeh Sh, et al. Factor XIII deficiency in Sistan and Baluchistan province. Sci J Blood Transfus Organ 2013; 10(3): 282-8.
13. Biswas A, Ivaskevicius V, Seitz R, Thomas A, Oldenburg J. An update of the mutation profile of Factor 13 A and B genes. Blood Rev 2011; 25(5): 193-204.
14. Ariens RA, Kohler HP, Mansfield MW, Grant PJ. Subunit antigen and activity levels of blood coagulation factor XIII in healthy individuals. Relation to sex, age, smoking, and hypertension. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19(8): 2012-6.
15. Naderi M, Dorgalaleh A, Alizadeh S, Kazemi A, Tabibian S, Younesi M. Assessment of relationship between CNS bleeding in factor XIII deficiency and Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor polymorphism. J Arak Univ Med Sci 2013; 16(7): 84-90. [In Persian].
16. Eshghi P, Abolghasemi H, Sanei-Moghaddam E, Anwar R, Jazebi M, Amid A, et al. Factor XIII deficiency in south-east Iran. Haemophilia 2004; 10(5): 470-2.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 25.10.2013
Vol. 31, No. 263, 1st Week, February 2014
Accepted: 30.12.2013

Central Nervous System Bleeding in Factor XIII Deficiency, Assessment the Role of Plasminogen Activator Inhibitor-1

Majid Naderi MD[1], Akbar Dorgalaleh MSc[2], Shaban Alizadeh PhD[3], Ahmad Kazemi PhD[4], Shadi Tabibian MSc[1], Abbas Ghutaslou MSc[2], Meysam Kashiri MSc[2], Hosnieh Hosseini MSc[5], Maryam-Sadat Hosseini MSc[2]

Original Article

Abstract

Background: Factor XIII deficiency is a rare bleeding disorder (RBD) with a high incidence in Sistan and Baluchistan province, Iran. Central nervous system (CNS) bleeding is a common but life-threatening clinical presentation of severe factor XIII deficiency. This study aimed to assess the role of PAI-14G/5G polymorphism in occurrence of intra and extracranial hemorrhage in factor 13 deficiency.

Methods: In this study, 64 patient with factor XIII deficiency were enrolled. Initially, according to the history of occurrence of CNS bleeding, patients were divided in two groups of case and control. At the baseline, both groups were evaluated for the Trp187Arg polymorphism in order to confirm their disorder. Then, all patients were assessed for PAI-14G/5G polymorphism.

Findings: All study patients were homozygote for factor XIII polymorphism. We also found that the equal numbers of patients (4 individuals) in case and control groups were heterozygote for PAI-14G/5G polymorphism and none of patients were homozygote for this polymorphism. All heterozygote patients had intracranial hemorrhage and patients with extracranial hemorrhage had no mutation of PAI-14G/5G.

Conclusion: PAI-14G/5G polymorphism did not any effect on occurrence of intra and extracranial hemorrhage in patients with factor 13 deficiency.

Keywords: F13 deficiency, Central nervous system (CNS) bleeding, Intracranial hemorrhage, Extracranial hemorrhage

Citation: Naderi M, Dorgalaleh A, Alizadeh Sh, Kazemi A, Tabibian Sh, Ghutaslou A, et al. **Central Nervous System Bleeding in Factor XIII Deficiency, Assessment the Role of Plasminogen Activator Inhibitor-1.** J Isfahan Med Sch 2014; 31(263): 1985-93

1- Associate Professor, Genetic Researcher Center in Non-Communicable Disease, Zahedan University of Medical Sciences, Zahedan, Iran
2- Department of Hematology, Allied Medical School, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Assistant Professor, Department of Hematology, Allied Medical School, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4- Professor, Department of Hematology, Allied Medical School, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5- Department of Laboratory Sciences, School of Medical Sciences, Islamic Azad University, Zahedan Branch, Zahedan, Iran
Corresponding Author: Shaban Alizadeh PhD, Email: alizadehs@sina.tums.ac.ir