

## ارزیابی ارتباط بین سطح فاکتور VIII پلازما با علائم خونریزی دهنده در ناقلین هموفیلی A مراجعه کننده به بیمارستان شفا اهواز، ایران

بیژن کیخایی<sup>۱</sup>، سید مرتضی حسینی نیک<sup>۲\*</sup>

### چکیده

**زمینه و هدف:** هموفیلی یک بیماری خونریزی دهنده ارثی وابسته به X است که به دلیل کاهش سطح فاکتورهای انعقادی ایجاد می‌شود. در این بیماری خونریزی در نقاط مختلف بدن به صورت کبودی پوست، خونریزی‌های گوارشی، مفصلی، ادراری تناسلی و غیره ایجاد می‌شود. هدف از اجرای این مطالعه بررسی عوامل و ریسک فاکتورهای خونریزی در بیماران ناقل هموفیلی A می‌باشد.

**روش بررسی:** این مطالعه به صورت مصاحبه‌ای در بیماران ناقل هموفیلی A صورت می‌گیرد و با توجه به آزمایشات به عمل آمده از آنان پرسش‌نامه‌ای در جهت خونریزی‌های رخ داده و علائم بیماران همراه با سوابق فامیلی و سطوح فاکتور ۸ بیماران استخراج شده و مورد مقایسه و آنالیز قرار می‌گیرد. در کل ۷۰ بیمار جهت مطالعه بر اساس حجم نمونه انتخاب شدند. داده‌های به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS مورد تحلیل آماری قرار گرفت.

**یافته‌ها:** کمبود فاکتور ۸ در زمینه خود می‌تواند باعث افزایش ریسک خونریزی در بیماران ناقل هموفیلی A باشد که بر اساس محاسبات میزان فاکتور ۸ کمتر از محدوده ۴۰-۴۵ موجب افزایش ریسک خونریزی در امتداد کاهش میزان فاکتور ۸ می‌باشد. خونریزی‌های مختلف (لثه، دهان، منوراژی و ...) به تنهایی وابسته به سطح فاکتور ۸ نمی‌باشند و سطح فاکتور ۸ یکی از عوامل تاثیر گذار است و به تنهایی در ریسک خونریزی اعمالی ندارد.

**نتیجه گیری:** با توجه به افزایش ریسک خونریزی در سطوح پایین تر فاکتور ۸، لازم است که بررسی‌های دقیق در زمینه عوامل و علل خونریزی در بیماران با آگاهی رسانی بیشتر در زمینه خود مراقبتی و آگاهی نسبت به شرایط خود بیماران صورت گیرد.

واژه های کلیدی: هموفیلی A، خونریزی، فاکتور ۸

۱-استاد گروه اطفال خون و سرطان.

۲-دانشجوی رشته پزشکی.

۱-استاد گروه اطفال، مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران  
۲-دانشجوی رشته پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

\*نویسنده مسئول:

سید مرتضی حسینی نیک؛ دانشجوی رشته پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.

تلفن: ۰۰۹۸۹۱۶۶۹۰۱۶۳۲

Email:  
hosseininik.morteza@gmail.com

## مقدمه

هموفیلی یک بیماری خونریزی دهنده ارثی وابسته به X است که به دلیل کاهش سطح فاکتورهای انعقادی ایجاد می شود در این بیماری خونریزی در نقاط مختلف بدن به صورت کبودی پوست، خونریزی های گوارشی، مفصلی، ادراری تناسلی و غیره ایجاد می شود (۱). هموفیلی A ناشی از کاهش فاکتور VIII است که در هر ۵۰۰۰ تولد نوزاد پسر، در یک مورد دیده می شود و ۸۰٪ از موارد انواع هموفیلی را تشکیل می دهد. تمایل به خونریزی در ناقلین هموفیلی A از قبل شناخته شده و برخی از آنها حتی با سطح فاکتور نزدیک ۵۰ درصد نیز، دچار خونریزی های غیرطبیعی می شوند (۲). افرادی که ناقلین قطعی هموفیلی A هستند شامل: زنانی که پدر مبتلا به هموفیلی A دارند، زنانی که یک فرزند هموفیلی A به همراه سابقه خانوادگی هموفیلی A دارند و زنانی که بیش از یک فرزند هموفیلی A دارند (۳). اگر مقدار فاکتورهای انعقادی کمتر از نرمال باشد، قویاً مطرح کننده حالت ناقل است اما وجود مقادیر نرمال نیز آنرا رد نمی کند. اهمیت اندازه گیری مقدار فاکتورهای انعقادی، تعیین خطر خونریزی در حین یا پس از زایمان و یا اعمال جراحی می باشد. دیده شده که خونریزی بعد از زایمان در این افراد بیشتر از افراد نرمال است (۴).

در مورد بیماران بدون علامت که دارای سابقه خانوادگی خونریزی هستند، حتی اگر فنوتیپ آزمایشگاهی (سطح فاکتور VIII) آنها نیز شناخته شده باشد، می تواند برای پیش بینی خونریزی مورد استفاده قرار گیرد. لذا پزشکانی که با این افراد سروکار دارند بایستی اطلاع کافی از وضعیت آنها داشته باشند زیرا برای این افراد باید تدابیری اندیشیده شود تا برخی پیشگیری ها اعمال گردد و یا از برخی اقداماتی که آنان را در معرض خطر قرار می دهد، پرهیز شود. بررسی فنوتیپ (اندازه گیری مقدار فاکتور) ناقلین قطعی یا زنان در معرض خطر به این خاطر اهمیت دارد که خود و خانواده آنها بدانند آیا مقدار فاکتور آنها نرمال است یا

خیر؟ ولی اگر بخواهند بدانند که حامل هستند یا نه، باید از نظر ژنتیکی بررسی شوند (۵، ۶). اهمیت مسئله در زنان ناقل هموفیلی دریافت مراقبت ها و درمان مناسب برای جلوگیری از خونریزی و مشکلاتی است که می تواند آنها را تحت تاثیر قرار دهد و کیفیت زندگی آنها را بهبود دهد. از آنجا که تا کنون در استان خوزستان مطالعه ای در این زمینه صورت نگرفته است لذا بر آن شدیم در این مطالعه سطح فاکتور VIII پلاسما و نسبت آن با خطر خونریزی در افراد ناقل هموفیلی A و ارتباط آنها با یافته های بالینی مربوطه را ارزیابی نماییم. در این بیماران به دلیل اتلاف مزمن خون از مخاط دهان و دندان و منوراژی مکرر با کم خونی فقر آهن همراه هستند، بررسی HB و فریتین می تواند معیار خوبی برای اثربخشی درمان و پیشگیری باشد. به همین دلیل این فاکتورها بررسی می شود. همچنین این مطالعه بر آن است که مشخص نماید در چه سطح فاکتور VIII تست PTT مختل می شود.

## روش بررسی

مطالعه انجام شده یک مطالعه اپیدمیولوژیک توصیفی مقطعی (cross sectional) مبتنی بر اطلاعات بیمارستانی می باشد. بر این اساس جمعیت بیماران مراجعه کننده به بخش هماتولوژی اطفال بیمارستان شفا اهواز به همراه دفاتر و پرونده های آنان موجود در بایگانی بیمارستان شفا بررسی گردیدند و در نهایت ۷۰ بیمار ناقل هموفیلی A مراجعه کننده به بخش هماتولوژی اطفال بیمارستان شفا اهواز کامل بر اساس متغیرها بررسی شدند.

مطالعه از نوع توصیفی تحلیلی بوده و از ناقلین قطعی هموفیلی A مراجعه کننده به بیمارستان شفا اهواز جهت شرکت در تحقیق دعوت به عمل می آید. در این مطالعه مقطعی، زنان ناقل هموفیلی A که ۱۰۰ نفر برآورد می شوند، با استفاده از پرونده های موجود در بخش

روی ماده ضد انعقاد سیترات سدیم ۰/۱۰۹ مولار به نسبت یک حجم ضد انعقاد و ۹ حجم خون در لوله پلاستیکی یک بار مصرف، بلافاصله سانتریفیوژ می‌شود. نتیجه آزمایش‌ها به صورت مکتوب در اختیار داوطلب قرار می‌گیرد در صورت تمایل با پزشک درمانگاه مشاوره می‌شود

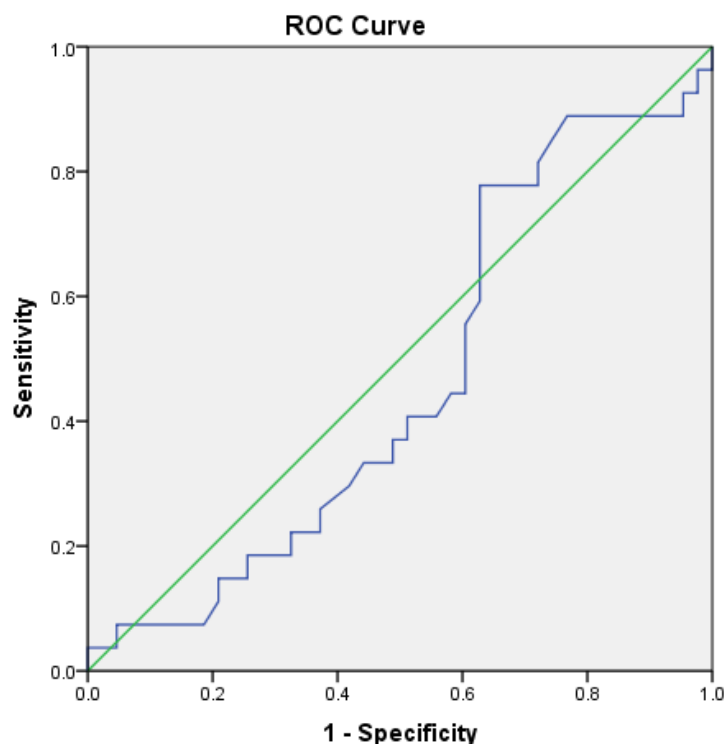
#### یافته‌ها

در مجموع از ۷۰ مورد ناقلین هموفیلی ۲۷ مورد معادل ۳۸/۶ درصد علامت‌دار بوده و ۴۳ مورد معادل ۶۱/۴ درصد بدون علامت بالینی بوده است. بر این اساس میزان فاکتور ۸ برابر با ۴۰ الی ۴۵ نقطه تقاطع علائم خونریزی دهنده محسوب می‌گردد.

متوسط میزان هموگلوبین ۱۲ (۸-۱۵) گرم در دسی لیتر و متوسط PTT ۳۴،۵ ثانیه (۲۳-۴۹) و متوسط فریتین ۴۵،۵ (۲-۱۸۰) نانوگرم در میلی لیتر بوده است. ارتباطی بین سطح فاکتور ۸ و فاکتورهای ذکر شده وجود نداشت.

جدول: فراوانی سطوح فاکتور ۸ در بیماران

سطح فاکتور ۸	مقدار	درصد
کمتر از ۳۰٪	۱۳	۱۸/۶
۳۰-۵۰٪	۲۲	۳۱/۴
بالای ۵۰٪	۳۵	۵۰



Diagonal segments are produced by ties.

## بحث

در این مطالعه تعداد ۷۰ مورد بیمار ناقل هموفیلی A مراجعه کننده به بیمارستان شفا شهر اهواز از نظر بررسی شدند.

در مطالعه حاضر میانگین فاکتور ۸ در بیماران معادل ۶۴/۵ محاسبه شد که در اکثریت موارد بالای پنجاه درصد میزان فاکتور بوده است.

در موارد خونریزی‌های اتفاق افتاده براساس فاکتور، در زمینه خونریزی لثه در کل سه مورد خونریزی بوده است که دو مورد آن در موارد فاکتور بالای پنجاه درصد رخ داده بوده است که ارتباط معناداری میان سطوح فاکتور و خونریزی لثه برقرار نبوده است. در مطالعه پلاگ بیان شده است (1) که کاهش مختصر در میزان فاکتورهای انعقادی در بیماران ناقل هموفیلی می‌تواند با افزایش ریسک خونریزی همراه باشد. در مقایسه با نتایج این مطالعه می‌توان بیان کرد که خونریزی لثه و دندان‌ها علاوه بر فاکتور ذکر شده عوامل دیگری نیز در بروز آن دخیل می‌باشند و نمی‌توان تنها به این فاکتور قناعت کرد، اما سطوح پایین تر این فاکتور نشانه‌ای جهت افزایش ریسک و احتمال خونریزی خواهد بود.

در موارد خونریزی‌های اتفاق افتاده براساس فاکتور، در زمینه خونریزی در اثر مسواک زدن در کل چهار مورد خونریزی بوده است که سه مورد آن در موارد فاکتور بالای پنجاه درصد رخ داده بوده است که ارتباط معناداری میان سطوح فاکتور و خونریزی در اثر مسواک زدن برقرار نبوده است.

در موارد خونریزی‌های اتفاق افتاده براساس فاکتور، در زمینه خونریزی بینی در کل سه مورد خونریزی بوده است که یک مورد آن در موارد فاکتور بالای پنجاه درصد و یک مورد نیز در کمتر از سی درصد رخ داده بوده است که ارتباط معناداری میان سطوح فاکتور و خونریزی بینی برقرار نبوده است.

در موارد خونریزی‌های اتفاق افتاده براساس فاکتور،

در زمینه سابقه تزریق خون در کل دو مورد بوده است که یک مورد آن در موارد فاکتور بالای پنجاه درصد رخ داده بوده است که ارتباط معناداری میان سطوح فاکتور و سابقه تزریق خون برقرار نبوده است. نتیجه می‌شود که بیماران ناقل هموفیلی در سطوح فاکتورهای مختلف و خونریزی‌های خفیف گاه به گاه نیاز دقیق به تزریق خون پیدا نخواهند کرد و فاکتورهای دیگری از جمله وضعیت عملکردی بیمار، علائم ظاهری و آزمایشات دقیق شمارش سلول‌های خونی می‌توانند در کنار یکدیگر اندیکاسیون‌های تزریق خون جهت این بیماران را فراهم سازند. در مطالعه گرانوالداشاره شده است (11) که در موارد خونریزی به دنبال هموفیلی، عواملی از جمله وضعیت خونریزی، سن بیماران و سوابق فامیلی می‌توانند در جایگزین کردن خون تاثیرگذار باشند و در اکثریت موارد بیماران نیازی به تزریق خون پیدا نخواهند کرد و جایگزینی و سطوح مناسب فاکتور از بروز موارد آتی جلوگیری خواهد کرد.

بر اساس محاسبات آماری نقطه G-point جهت تعیین ریسک خونریزی در بیماران معادل میزان فاکتور ۸ در محدوده ۴۰ تا ۴۵ بوده است. بدین صورت که در این محدوده ریسک خونریزی در منطقه خطر Border line قرار می‌گیرد و از این به پایین تر ریسک خونریزی در بیماران افزایش خواهد یافت. بر اساس مطالعات مختلف (1، 12) صورت گرفته نشان داده شده است که سطوح پایین تر فاکتور ۸ ریسک فاکتور جدایی برای افزایش خطر خونریزی نیست، اما می‌تواند در افزایش ریسک خونریزی همراه با سایر عوامل تاثیر گذار باشد و همراهی فاکتور پیش گرفته شود.

مطالعه حاضر علی‌رغم اینکه برآورد مناسبی از علل و شرایط خونریزی در بیماران ناقل هموفیلی را نشان داد، دارای محدودیت‌هایی نیز بود. اول میزان حجم نمونه که براساس سرشماری در محدوده زمانی مشخص شده

جهت مصاحبه اختصاصی با تمامی بیماران بود که موجب می‌شد آمار بیشتر با استناد به پرسشنامه‌ها و نوشته‌ها باشد و در نتایج ایجاد مشکل کند.

صورت گرفت که به دلیل عدم فیلتر شدن بیماران و بررسی کلی، فاکتورهای دموگرافیک از پراکندگی ناهمگون بیشتری برخوردار بودند که این مورد بر نتایج تاثیر داشته است. محدودیت دیگر عدم شرایط مناسب

#### منابع

- 1-Plug I, Mauser-Bunschoten EP, Bröcker-Vriends AHJT, van Amstel HKP, van der Bom JG, van Diemen-Homan JEM, et al. Bleeding in carriers of hemophilia. *Blood*. 2006;108(1):52-6.
- 2-Fatehifar MR HH, Akbari N, Eshraghi M, Hojatifar M, Motamedi N, et al. The correlation of factor VIII and von Willebrand levels with clinical symptoms in obligate carriers of hemophilia A in Isfahan *Sci J Blood Transfus Organ* 2014; 11(2):110-5.
- 3-Ay C, Thom K, Abu-Hamdeh F, Horvath B, Quehenberger P, Male C, et al. Determinants of factor VIII plasma levels in carriers of haemophilia A and in control women. *Haemophilia*. 2010;16(1):111-7.
- 4-Kadir RA ED, Braithwaite J, Goldman E, Lee CA. The obstetric experience of carriers of haemophilia. *Br J Obstet Gynaecol* 1997;104(7):803-10.
- 5-Winikoff R LC. Hemophilia carrier status and counseling the symptomatic and asymptomatic adolescent. *J Pediatr Adolesc Gynecol* 2010;23(6): S43-7.
- 6-C M. The occurrence of haemophilia in the human female. *Q J Med* 1951;20(79):299-312.
- 7-EP M-B. Symptomatic carriers of Hemophilia. *World Federation of Hemophilia* 2008; 46:2-3.
- 8-Rodeghiero F, Tosetto A, Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007;5:157-66.
- 9-Street AM, Ljung R, Lavery SA. Management of carriers and babies with haemophilia. *Haemophilia*. 2008;14:181-7.
- 10-Higham JM OBP, Shaw RW. Assessment of menstrual blood loss using a pictorial chart. *Br J Obstet Gynaecol* 1990; 97(8): 734-9
- 11-Grunewald M, Beneke H, Guthner C, Germowitz A, Brommer A, Griesshammer M (2001) Acquired haemophilia: experiences with a standardized approach. *Haemophilia* 7:164-9.
- 12-Verbruggen B, Novakova I, Wessels H, Boezeman J, van den Berg M, Mauser-Bunschoten E (1995) The Nijmegen modification of the Bethesda assay for factor VIII:C inhibitors: improved specificity and reliability. *Thromb Haemost* 73:247-51.

## The Evaluation of the Relationship between Plasma Levels of Factor VIII with Bleeding Symptoms in Hemophilia a Carriers Referring to Shafa Hospital of Ahvaz, Iran

Bijan Keikhayi<sup>1</sup>, Morteza Hosseini Nik<sup>2\*</sup>

1-Professor of Pediatrics.  
2-Student of Medicine.

1-Professor of Pediatrics Hematologist and oncologist, Research center for thalassemia and Hemoglobinopathy Health Institute Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.  
2-Medical Student, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

\*Corresponding author:  
Morteza Hosseini Nik; Medical Student, Faculty of Medicine, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.  
Tel: +989166901632  
Email: Hosseininik.morteza@gmail.com

### Abstract

**Background and Objective:** Hemophilia is an X linked bleeding disorder due to the decreased level of coagulation factors. In this disease bleeding in different parts of the body manifested as bruising and bleeding in gastrointestinal, musculoskeletal, genitourinary and other organs. The aim of this study was to investigate the correlation between the factor VIII level and bleeding symptoms among hemophilia A carries.

**Subjects and Methods:** This study was based on a preliminary interview with carriers of hemophilia A to gather information on the occurrence and symptoms of the bleeding experienced along with family records. Then the serum level of factor VIII was measured. A total of 70 patients were selected for the study based on sample size. The data obtained were analyzed using SPSS software.

**Results:** Lack of factor VIII on its own can increase the risk of bleeding in patients with hemophilia A carriers. Based on the data analysis, factor VIII serum level less than and in the range of 40-45 carries an increased risk of bleeding. Bleeding from different sits such as gums, mouth, and menorrhagia alone are not dependent on the level of factor VIII, however, it is level is contributing factor in bleeding tendency

**Discussion:** Due to the increased risk of bleeding in patients with lower levels of factor VIII, it is necessary to fully scrutinize these patients by assessing serum level of factor VIII and in terms of the development of bleeding. In addition, in order to prevent further complications, increase in awareness among these patients of their condition can be helpful.

**Key words:** Hemophilia A, Bleeding, Factor VIII.

► Please cite this paper as:

Keikhayi B, Hosseini Nik M. The Evaluation of the Relationship between Plasma Levels of Factor VIII with Bleeding Symptoms in Hemophilia A Carriers Referring to Shafa Hospital of Ahvaz, Iran. *Jundishapur Sci Med J* 2017; 16(3):327-332.

Received: Mar 13, 2017

Revised: June 14, 2017

Accepted: July 23, 2017