مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی سمنان- جلد ۱۱، شماره ۱ (پیاپی ۳۳)، پائیز ۱۳۸۸

بررسی ارتباط عوامل ترومبوتیک با شدت خون‌ریزی در بیماران مبتلا به نقص فاکتور یازده انعقادی

محمد فرانوش [۱](M.D)، علی جعفرپور [۲](M.D)، راهب قربانی [۳*](Ph.D)، محبوبه رحمانی [۴](M.D)، محمد جاذبی [۴](M.Sc)، طاهره شعشعانی [۴](M.Sc)، نوید دانایی [۱](M.D)، غلامرضا محمدی [۵](M.D)

۱ - *دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان امیرالمومنین (ع) سمنان، بخش کودکان*

۲ - *دانشگاه علوم پزشکی سمنان، پزشک عمومی*

۳ - *دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، گروه پزشکی اجتماعی*

۴ - *درمانگاه جامع بیماران هموفیلی تهران*

۵ - *دانشگاه علوم پزشکی سمنان، بیمارستان رضایی دامغان، بخش کودکان*

چکیده

سابقه و هدف: فاکتور یازده انعقادی یک گلیگوپروتیین است که در انعقاد خون نقش دارد. هدف این مطالعه بررسی ارتباط عوامل ترومبوتیک با میزان خون‌ریزی در بیماران مبتلا به نقص ارثی فاکتور یازده بود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی تمامی ۲۴ بیمار مبتلا به کمبود ارثی فاکتور یازده در درمانگاه جامع بیماران هموفیلی تهران صورت گرفت. جهت هر یک از بیماران بعد از مصاحبه و معاینه پرسش‌نامه تعیین شدت خون‌ریزی انجمن هموستاز-ترومبوز تکمیل گردید. سپس نمونه خون بیماران جهت اندازه‌گیری فاکتور دو، پنج، هفت، هشت، نه، ده، یازده، دوازده، سیزده و فیبرینوژن، فاکتوهای ضد انعقادی (پروتئین C، پروتئین S، آنتی‌ترومبین III، پروترومبین ۲۰۲۱۰A، فاکتورV لیدن، MTHFR و هموسیستین) اخذ و آزمایش‌های لازم انجام شد.

یافته‌ها: ۵۴/۲ درصد بیماران مورد بررسی مرد و مابقی زن بودند. میانگین و انحراف معیار سن بیماران به ترتیب ۲۷/۲ و ۱۳/۶ سال بود. کم‌ترین سن ۳ سال و بالاترین سن ۴۹ سال بود. شدت خون‌ریزی در ۴۵/۸ درصد بیماران خفیف، ۲۹/۲ درصد متوسط و مابقی (۲۵ درصد) خون‌ریزی شدید داشتند. ارتباط فاکتور V با شدت خون‌ریزی مستقیم و معنی‌داربود (P =۰/۰۳۳ و r =۰/۴۹۱). سایر فاکتورهای ترومبوتیک و انعقادی با شدت خون‌ریزی رابطه معنی‌داری نداشتند.

نتیجه‌گیری: یافته‌ها نشان می‌دهد شدت خون‌ریزی در بیماران مبتلا به نقص فاکتور یازده انعقادی با سطح فاکتور V ارتباط دارد. در خصوص ارتباط سایر عوامل ترومبوتیک با شدت خون‌ریزی در این بیماران، نیاز به مطالعات چند مرکزی باتعداد نمونه بیش‌تر می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: فاکتور ۱۱، عوامل ترومبوتیک، عوامل انعقادی، شدت خون‌ریزی

مقدمه

فاکتور یازده انعقادی یک گلیکوپروتیئن پلاسمایی است که در انعقاد خون نقش مهمی ایفا می‌کند. فاکتور یازده در کبد ساخته می‌شود، بنابراین سطح فاکتور ۱۱ در مبتلایان به بیماری‌های کبدی پایین‌تر است [۱]. کمبود فاکتور یازده انعقادی یک نقص وراثتی اتوزومال است که با اسامی هموفیلی

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۳۱-۴۴۴۰۲۲۵ نمابر: ۰۲۳۱-۴۴۵۱۳۴۶ Email: Ghorbani_raheb@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۸۷/۶/۱۹ تاریخ پذیرش: ۱۳۸۸/۶/۲۸

* این مقاله از پایان نامه دوره پزشکی عمومی دکتر علی جعفرپور استخراج شده است

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

C و سندرم روزنتال نیز نامیده می‌شود، که منجر به خون‌ریزی‌های خفیف تا متوسط در بیماران مبتلا می‌شود. این بیماری در هر دو جنس مذکر و مونّث با نسبت یکسان دیده می‌شود [۲]. شیوع کمبود فاکتور یازده در میان جمعیّت غیر یهودیان حدود یک در میلیون گزارش شده است [۳،۴].

برخلاف هموفیلی A وB، خون‌ریزی خود به خودی از تظاهرات بالینی شایع این بیماری نمی‌باشد و خون‌ریزی در این بیماران معمولاً به دنبال اعمال جراحی و یا تروما اتفاق می‌افتد؛ هرچند مواردی از خون‌ریزی خود به خودی نیز در این بیماران گزارش شده است [۵]. مواردی از خون‌ریزی که در بیماران کمبود فاکتور یازده در نقاط مختلف بدن گزارش شده است شامل: خون‌ریزی مفصلی [۶]، هموتوراکس وسیع [۷]، خون‌ریزی مغزی [۸]، هماتوم اپیدورال [۹]، هماچوری [۱۰] و منوراژی [۱۱] می‌باشد.

رابطه ضعیفی بین کمبود فاکتور یازده و تظاهرات بالینی در بیماران مبتلا وجود دارد؛ به طوری که برخی بیماران با کمبود شدید فاکتور ممکن است حین عمل‌های جراحی وسیع، بدون علائم خون‌ریزی باشند [۲].

در مطالعاتی که بر روی بیماران مبتلا به نقص فاکتور VIIIو IX (هموفیلی A و B) انجام شده است بین سطح فاکتور و شدت خون‌ریزی و نیز برخی از عوامل ترومبوفیلیک و سطح فاکتورهای انعقادی ارتباط معنی‌دار یافت شده است مثلاً در مطالعه Nowak-Gottle و همکاران در یک مطالعه چند مرکزی در ۱۳۵ بیمار هموفیلی A عواملی چون جهش در ژن فاکتور V لیدن، پروترومبین ۲۰۲۱۰A، MTHFR، میزان پروتئین C، S مورد مطالعه قرار گرفت. شیوع عوامل ترومبوتیک این بررسی، ۵/۸ درصد فاکتور V لیدن، ۳/۹ درصد پروترومبین A ۲۰۲۱۰، ۱۰ درصد MTHFR و ۱/۱درصد کمبود پروتئین C در بیماران بوده است. که فنوتیپ بالینی بیماران مبتلا به هموفیلی شدید در دوران کودکی به وضوح با عوامل خطر پروترومبوتیک ارتباط داشت [۱۲].

Santagositno و همکاران در پژوهشی به بررسی علت تفاوت فنوتیپ دربیماران هموفیلی شدید پرداختند. این محققین بیماران را بر اساس شدت خون‌ریزی و فاکتورهای ارتوپدی و رادیولوژیک به سه گروه تقسیم کردند و نقش عوامل ترومبوفیلیک را بررسی کردند. آن‌ها دریافتند که از بین عوامل تحت بررسی مثل فاکتور V لیدن، پروتئین C، S و پروترومبین A ۲۰۲۱۰، تنها عاملی که بین گروه‌ها تفاوت معنی‌داری داشت میزان تولید ترومبین بود [۱۳].

با توجه به مطلب ذکر شده به نظر می‌رسد که در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور یازده عوامل دیگری باعث کاهش تظاهرات بالینی شدید می‌شود. از آن‌جا که خون‌ریزی و انعقاد تحت تأثیر فاکتورهای انعقادی و ضد انعقادی می‌باشد، به نظر می‌آید در بیماران کمبود فاکتور یازده نیز مثل بیماران مبتلا به هموفیلی A وB، تغییراتی در میزان عوامل ترومبوتیک داشته باشند که بر آن اساس توجیه‌کننده تظاهرات بالینی بیماران باشد. لذا به نظر می‌رسد سطح عوامل ترومبوتیک از قبیل فاکتور C، فاکتور S، آنتی ترومبین III، فاکتورV لیدن، هموسیستئن و پروترومبین می‌تواند ارتباط معناداری با تظاهرات بالینی بیماران داشته باشد.از طرف دیگرطیف علایم در بیماران کمبود فاکتور یازده بسیار متفاوت است و ممکن است از بی‌علامتی تا خون‌ریزی‌های مهلک متغیر باشد، لذا ممکن است اقدامات پیش‌گیرانه و درمانی لازم در بیماران با توجه به ماهیت ناشناخته ایجاد تظاهرات بالینی صورت نگیرد. به همین دلیل گشودن پنجره‌ای در این زمینه می‌تواند کمک شایانی به بیماران و پزشکان در جهت پاسخ به پرسش‌های بدون جواب این بیماری و درمان بهتر بیماران کند. لذا به همین دلیل با توجه به اهمیت موضوع و عدم انجام مطالعات کافی در این زمینه، در این مطالعه ارتباط عوامل ترومبوتیک با شدت خون‌ریزی در بیماران مبتلا به نقص مادرزادی فاکتور انعقادی یازده مورد بررسی قرارگرفته است.

مواد و روش‌ها

کلیه بیماران مبتلا به کمبود فاکتور یازده (۲۴ نفر) که به طور مستمر به درمانگاه جامع بیماران هموفیلی تهران مراجعه می‌کردند، طی فراخوانی از آن‌ها جهت ویزیت دعوت به عمل

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

آمد. با بیان هدف از انجام تحقیق و اخذ رضایت‌نامه از آن‌ها جهت شرکت در مطالعه، بیماران تحت معاینه بالینی قرار گرفتند. سپس شدت خون‌ریزی با استفاده از پرسش‌نامه انجمن جهانی ترومبوز- هموستاز جهت هر یک از بیماران تعیین شد؛ که بر اساس علائم بالینی بیمار، معاینه‌ی فیزیکی و میزان خون‌ریزی در نقاط مختلف بدن و میزان دریافت فراورده‌های خونی در سال اندازه‌گیری و به سه گروه خفیف، متوسط و شدید طبقه‌بندی شد [۱۶-۱۴]. از هر یک از بیماران آزمایشات اندازه‌گیری سطح پلاسمایی فاکتورهای انعقادی خون شامل فاکتور دو، پنج، هفت، هشت، نه، ده، یازده، دوازده، سیزده و فیبرینوژن و هم‌چنین فاکتورهای ضد انعقادی شامل پروتئین C، پروتئین S، آنتی‌ترومبین III و هموسیستیین به روش الیزا و بررسی ژن پروترومبین A۲۰۲۱۰، فاکتورV لیدن، MTHFR به روش PCR انجام شد. هم‌چنین جهت ارزیابی وضعیَت کلی مریض و بررسی فاکتورهای مداخله‌کننده در تحقیق میزان هموگلوبین، گلبول‌های سفید، پلاکت، مارکرهای ویروسی هپاتیت، ایدز و تست‌های عملکردی کبد در کلیه بیماران اندازه‌گیری شد. از ضرایب هم‌بستگی پیرسن و اسپیرمن و آزمون دقیق فیشر در سطح معنی‌داری ۵ درصد برای تجزیه و تحلیل داده‌ها استفاده گردید.

نتایج

از ۲۴ بیمار مورد بررسی، ۱۳ نفر (۵۴/۲ درصد) مرد و مابقی زن بودند. ۲۶/۳ درصد کم‌تر از ۲۰ سال، ۱/۴ درصد ۲۹-۲۰ سال و مابقی (۶ نفر) ۳۰ سال یا بالاترسن داشتند. میانگین و انحراف معیار سن به ترتیب ۲۷/۲ و ۱۳/۶ سال بود. کم‌ترین سن ۳ سال و بیش‌ترین ۴۹ سال بود. از نظر شغلی، ۱۶/۷درصد (۴نفر) با کارهای سخت (کارگر، نقاش یا مکانیک) و مابقی کارهای راحت داشتند.

جدول ۱. ارتباط عوامل ترومبوتیک با شدت خون ریزی دربیماران مبتلا به نقص فاکتور یازده انعقادی مراجعه کننده به کانون هموفیلی ایران (سال ۱۳۸۷)

عوامل ترومبوتیک		شدت خون ریزی						وضعیت معنی داری
		۰-۱		۴-۲		بیشتراز۴		
		تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
فاکتورV	<۵۰	۰	۰	۰	۰	۰	۰	r = ۰/۴۹۱
	۵۰-۱۵۰	۹	۵۶/۳	۳	۱۸/۸	۴	۲۵/۰	P= ۰/۰۳۳
	>۱۵۰	۰	۰	۲	۶۶/۷	۱	۳۳/۳	
فاکتور VIII	<۵۰	۲	۱۰۰	۰	۰	۰	۰	r = ۰/۳۰۶
	۵۰-۱۵۰	۸	۴۲/۱	۶	۳۱/۶	۵	۲۶/۳	P= ۰/۱۵۶
	>۱۵۰	۰	۰	۱	۵۰/۰	۱	۵۰/۰	
پروتئین C	۷۰ -۱۳۰	۷	۵۳/۸	۴	۳۰/۸	۲	۱۵/۴	r = ۰/۱۸۲
	> ۱۳۰	۲	۳۳/۳	۱	۱۶/۷	۳	۵۰/۰	P= ۰/۴۵۶
پروتئین S	۵۸ -۱۴۰	۷	۴۱/۲	۵	۲۹/۴	۵	۲۹/۴	r = ۰/۰۵۱
	>۱۴۰	۲	۱۰۰	۰	۰/۰	۰	۰/۰	P= ۰/۸۳۶
آنتی ترومبین ۳	۸۰-۱۲۰	۴	۴۰/۰	۲	۲۰/۰	۴	۴۰/۰	r = - ۰/۴۳۸
	۸۰ > یا ۱۲۰<	۵	۵۵/۶	۳	۳۳/۳	۱	۱۱/۱	P= ۰/۰۶۱
فاکتورV لیدن	+	۱	۱۰۰	۰	۰/۰	۰	۰/۰	P= ۱/۰۰۰
	-	۹	۵۰/۰	۴	۲۲/۲	۵	۲۷/۸	
MTHFR	+	۳	۴۲/۹	۲	۲۸/۶	۲	۲۸/۶	P= ۰/۶۵۰
	-	۷	۵۸/۳	۲	۱۶/۷	۳	۲۵/۰	
هموسیستین	<۱۵	۷	۴۶/۷	۴	۲۶/۷	۴	۲۶/۷	r = -۰/۰۷۷
	≥۱۵	۲	۵۰/۰	۱	۲۵/۰	۱	۲۵/۰	P=۰/۷۵۵
پلاکت	<۱۵	۱	۱۰۰	۰	۰/۰	۰	۰/۰	r =۰/۲۰۵
	۵۰۰۰۰-۴۵۰۰۰۰	۱۰	۴۳/۵	۷	۳۰/۴	۶	۲۶/۱	P=۰/۳۳۶

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

شدت خون‌ریزی ۴۵/۸ درصد (۱۱نفر) خفیف (نمره تا ۱)، ۲۹/۲ درصد خون‌ریزی متوسط (با نمره ۴-۲) و مابقی (۲۵ درصد) خون‌ریزی شدید (با نمره ۵ یا بیش‌تر) داشتند. میانگین (± انحراف معیار) سطح فاکتور XI در بیماران با خون‌ریزی خفیف ۲۲/۱±۲۲/۱، با خون‌ریزی متوسط ۱۸/۲ ±۱۸/۵ و با خون‌ریزی شدید ۱۴/۵±۸/۱ بوده است. هم‌بستگی معنی‌داری بین شدت خون‌ریزی و سطح فاکتور XI دیده نشد (P =۰/۲۹۲ و r = -۰/۲۲۴).

فاکتورهای ۲، ۷، ۱۰ و ۱۲ همه بیماران نرمال (۱۵۰-۵۰) بود. هم‌چنین سطح فیبرینوژن خون در تمام بیماران در محدوده نرمال (۴/۵-۱/۵) بود. فاکتور ۹ یک نفر بالای ۱۵۰ بود که شدت خون‌ریزی وی بیش‌تر از ۵ بود و فاکتور ۹ مابقی در دامنه نرمال بود. هیچ یک از بیماران جهش ژنی خاص در پروترومبین A ۲۰۲۱۰ نداشتند.

ارتباط بین فاکتور ۲، فاکتور ۷، فاکتور ۸، فاکتور ۹، فاکتور ۱۰، فاکتور ۱۲، پروتئین C، پروتئین S، آنتی‌ترومبین ۳، فاکتور ۵ لیدن و MTHFR، پلاکت و هموسیستین با شدت خون‌ریزی معنی‌دار نبود (P>۰/۰۵)، اما ارتباط فاکتور ۵ با شدت خون‌ریزی معنی‌داربود (P =۰/۰۳۳ و r =۰/۴۹۱) (جدول ۱).

۱۳ بیمار نقص شدید فاکتور یازده داشتند که از این تعداد ۸ نفر شدت خون‌ریزی خفیف و متوسط داشتند که ۲ بیمار رضایت به انجام آزمایش‌های ترومبوز ندادند. در بین ۶ بیمار دیگر، ۴ بیمار موتاسیون ژن MTHFR داشتند؛ که در یکی از این بیماران هموسیستین، فاکتور پنج و هشت نیز بالا بود. ۳ بیماردیگر هم‌زمان با موتاسیون ژنMTHFR سطح بالای آنتی‌ترومبینIII داشتندکه دریکی سطح پروتئین S نیزبالا بود. یکی از بیماران نیزسطح بالای هوسیستیین داشت.

بحث و نتیجه‌گیری

یافته‌ها نشان داد شدت خون‌ریزی با سطح فاکتور ۵ هم‌بستگی مثبت و معنی‌دار داشت اما با سطح هیچ یک از عوامل ترومبوفیلیک (پروتئین C و S، آنتی- ترومبین III، فاکتور V لیدن، پروترومبین A۲۰۲۱۰، MTHFR و هموسیستئین) و سطح سایر فاکتورهای انعقادی از جمله پلاکت ارتباط معنی‌داری دیده نشد.

در مطالعات قبلی بین سطح فاکتور ۱۱ و شدت خون‌ریزی ارتباط وجود داشته است و یکی از عوامل مهم و دخیل در شدت خون‌ریزی ذکر شده است [۱۷] اما در مطالعه ما این ارتباط معنی‌دار نبود که احتمالاً به این علت است که در این مطالعه برخلاف مطالعات دیگر، فقط از بیماران با نقص فاکتور ۱۱ (همگی زیر ۵۰) انتخاب شده‌اند. از طرف دیگر برخی مطالعات [۱۸،۱۹] نشان داده‌اند که میزان خون‌ریزی بیش از این‌که به سطح سرمی فاکتور ۱۱ ارتباط داشته باشد با سطح فاکتور ۱۱ پلاکتی مرتبط است، به هر حال با توجه به حجم کم نمونه در این مطالعه و محدودیت ذکر شده اظهار نظر دقیق‌تر مستلزم مطالعه‌ای وسیع‌تر و کامل‌تر می‌باشد.

در مورد اثر موتاسیون فاکتور V لیدن در مطالعات مختلف نتایج گوناگونی ذکر شده است که برخی به نقش مهم و اساسی آن در تظاهرات بالینی بیماران هموفیلی اشاره [۲۰،۲۱،۱۲] و برخی دیگر این مسئله را رد می‌کنند [۲۲،۲۳]. در مطالعه ما تنها در یک نفر موتاسیون فاکتور V لیدن مثبت بود که این بیمار دارای نقص نسبی فاکتور یازده با شدت خون‌ریزی کم بود. با توجه به تنها یک مورد مثبت در این مطالعه نمی‌توان تحلیلی در جهت تایید یا رد مطالعات قبلی بیان نمود.

در مطالعه‌ای که توسط Brenner و همکاران به منظور بررسی عوامل پیش‌گویی‌کننده خون‌ریزی در ۴۵ خانواده مبتلا به کمبود فاکتور یازده صورت گرفت، سطح فاکتور VIII و IX با شدت خون‌ریزی ارتباط داشته اما سطح فاکتور هشت پیش‌گویی‌کننده شدت خون‌ریزی نبوده است [۱۷]. هم‌چنین مطالعه Bolton-Maggs و همکاران نیز نشان داد که در بیماران مبتلا به نقص فاکتور ۱۱ هتروزیگوت که خون‌ریزی داشته‌اند، سطح فاکتور هشت به طور معنی‌داری پایین‌تر بود [۲۴]. مطالعه Weiss [۲۵] نیز نتیجه مطالعات فوق را تایید می‌کند اما در مطالعه ما بین سطح فاکتور VIII و شدت

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

خون‌ریزی ارتباط معنی‌دار مشاهده نشد که احتمالاً به علت کم بودن نمونه می‌باشد.

بیماران با خون‌ریزی بیش‌تر فاکتور ۵ بالاتری در بررسی اخیر داشتند. ارتباط معنی‌داری بین فاکتور ۵ و شدت خون‌ریزی وجود داشت (P=۰/۰۳۳ و r=۰/۴۹۱) که در مطالعات مختلف در این باره تا به حال گزارشی ذکر نگردیده است.

فاکتور یازده علاوه بر پلاسما در پلاکت‌ها نیز وجود دارد که گمان می‌شود از ژن مگاکاریوست‌ها منشأ می‌گیرد که نشان داده شده است که در بیماران با کمبود شدید فاکتور یازده که بعد از اعمال جراحی خون‌ریزی ندارند دیده شده است [۲۶،۲۷]. با این حال نقش و طبیعت فاکتور یازده پلاکتی به طور کامل شناخته نشده است. هم‌چنین علاوه بر مطلب فوق علی‌رغم این‌که فاکتور یازده نقش شناخته شده‌ای در کمپلمان یا مسیر کینین ندارد، ولی نشان داده شده است که باعث فعال شدن فیبرینولیز می‌شود [۲۸]. اگرچه نقص فیبرینولیزی ممکن است در بیماران کمبود فاکتور یازده وجود داشته باشد با این حال مشخص نیست که این عامل تأثیر فیزیولوژیک مشخصی داشته باشد.

در مورد اثر عوامل ترومبوفیلیک بر تظاهرات بالینی بیماران هموفیلی در مطالعات مختلف نظرات ضد و نقیضی بیان شده است که با توجه به عدم انجام تحقیقات کافی در سطح دنیا، به نظر می‌رسد راه زیادی در پاسخ به این معما پیش‌رو باشد که نیازمند مطالعات چندمرکزی با تعداد نمونه کافی می‌باشد.

از جمله عوامل دیگر دخیل در شدت خون‌ریزی فاکتور فون ویلبراند ذکرشده است. در مطالعه‌ی Tavori و همکاران همراهی نقص فاکتور ۱۱ و فون ویلبراند شایع می‌باشد و می‌تواند در شدت خون‌ریزی بیماران مبتلا به نقص خفیف فاکتور ۱۱ مؤثر باشد [۲۹]. در مطالعه ما این فاکتور در بیماران اندازه‌گیری نشد. لذا پیشنهاد می‌شود این عامل در مطالعات بعدی مدنظر قرار گیرد.

به طورکلی یافته‌ها نشان می‌دهد شدت خون‌ریزی در بیماران مبتلا به نقص فاکتور یازده انعقادی با سطح فاکتور V ارتباط دارد. در خصوص ارتباط سایر عوامل ترومبوتیک با شدت خون‌ریزی در این بیماران، نیاز به مطالعات چندمرکزی با تعداد نمونه بیش‌تر می‌باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان برخود لازم می‌دانند از آقای علی‌اکبر چوپان و دکتر فریدون علا و از همکاران دیگر درمانگاه جامع هموفیلی تهران و هم‌چنین داوران ناشناسی که نظرات آنان موجب ارتقای کیفیت مقاله گردید، صمیمانه تشکر و قدردانی نمایند.

منابع

[1] Minnema MC, Ten Cate H. and Hack CE. The role of factor XI in coagulation: a matter of revision. Semin Thromb Hemost 1999; 25: 419-428.

[2] Bolton-Maggs PH. The management of factor XI deficiency. Haemophilia 1998; 4: 683-688.

[3] Bolton-Maggs PH, Peretz H, Butler R, Mountford R, Keeney S, Zacharski L. and et al. A common ancestral mutation (C128X) occurring in 11 non-Jewish families from the UK with factor XI deficiency. J Thromb Haemost 2004; 2: 918-924.

[4] Seligsohn U. High gene frequency of factor XI (PTA) deficiency in Ashkenazi Jews. Blood 1978; 51: 1223-1228.

[5] Bolton-Maggs PH. Factor XI deficiency and its management. Haemophilia 2000; 6: 100-109.

[6] Bairey O, Shaklai M. and Inbal A. Haemarthrosis in patients with mild coagulation factor deficiency. Blood Coagul Fibrinolysis 1991; 2: 669-671.

[7] Campbell EW, Mednicoff IB. and Dameshek W. Plasma Thromboplastin antecedent (PTA) deficiency. AMA Arch Intem Med 1957; 100: 232-240.

[8] Henry EI, Hoffman I. and Rosenthal RL. Spontaneous hemorrhages caused by plasma - thromboplastin-antecedent deficiency. J Am Med Assoc 1956; 162: 727-729.

[9] Mustafa MH. and Bernstein RA. Spontaneous spinal epidural hematoma, Brown-Sequard syndrome, and factor XI deficiency. Ann Intern Med 1987; 106: 477-478.

[10] Leiba H, Ramot B. and Many A. Heredity and coagulation studies in ten families with factor XI (plasma thromboplastin antecedent) deficiency. Br J Haematol 1965; 11: 654-665.

[11] Purcell G Jr. and Nossel HL. Factor XI (PTA) deficiency: Surgical and obstetric aspects. Obstet Gynecol 1970; 35: 69-74.

[12] Nowak-Göttle U, Escuriola C, Kurnik K, Schobess R, Horneff S, Kosch A. and et al. Haemophilia and thrombophilia. What do we learn about combined inheritance of both genetic variations? Hamostaseologie 2003; 23: 36-40.

[13] Santagostino E, Mancuso ME, Tripodi A, Chantarangkul V, Clerici M, Sei C. and et al. Thrombin generation in severe hemophiliacs with different clinical phenotype. J Throm Haemost 2007; 5 (Supplement 2): Abstract number O-S-016.

[14] Tosetto A, Castaman G. and Rodeghiero F. Bleeding scores in inherited bleeding disorders: clinical or reaserch toold? Haemophilia 2008; 14: 415-422.

[15] Rodeghiero F, Tosetto A. and Castaman G. How to estimate bleeding risk in mild bleeding disorders. J Thromb Haemost 2007; 1: 157-166.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

[16] de Moerloose P, Levrat E, Fontana P. and Boehlen F. Diagnosis of mild bleeding disorders. Swiss Med Wkly 2009; 139: 327-332.

[17] Brenner B, Laor A, Lupo H, Zivelin A, Lanir N. and Seligsohn U. Bleeding predictors in factor-XI-deficient patients. Blood Coagul Fibrinolysis 1997; 8: 511-515.

[18] Gailani D, Zivelin A, Sinha D. and Walsh PN. Do platelets synthesize factor XI? J Thromb Haemost 2004; 2: 1709-1712.

[19] Tuszynski GP, Bevacqua SJ, Schmaier AH, Colman RW. and Walsh PN. Factor XI antigen and activity in human platelets. Blood 1982; 59: 1148-1156.

[20] Ghosh K, Shetty S. and Mohanty D. Milder clinical presentation of haemophilia A with severe deficiency of factor VIII as measured by one-stage assay. Haemophilia 2001; 7: 9-12.

[21] Dargaud Y, Meunier S. and Negrier C. Haemophilia and thrombophilia: an unexpected association! Haemophilia 2004; 10: 319-326.

[22] Arbini AA, Mannucci PM. and Bauer KA. Low prevalence of the factor V Leiden mutation among "severe" hemophiliacs with a "milder" bleeding diathesis. Thromb Haemost 1995; 74: 1255-1258.

[23] Kurnik K, Kreuz W, Horneff S, Düring C, Schobess R, Bidlingmaier C. and et al. Effects of the factor V G1691A mutation and the factor II G20210A variant on the clinical expression of severe hemophilia A in children--results of a multicenter studys. Haematologica 2007; 92: 982-985.

[24] Bolton-Maggs PH, Patterson DA, Wensley RT. and Tuddenham EG. Definition of the bleeding tendency in factor XI-deficient kindreds-a clinical and laboratory study. Thromb Haemost 1995; 73: 194-202.

[25] Weiss HJ. Low factor VIII levels are a risk factor for bleeding in patients with factor XI deficiency. J Thromb Haemost 2005; 3: 181-182.

[26] Walsh PN. Roles of platelets and factor XI in the initiation of blood coagulation by thrombin. Thromb Haemost 2001; 86: 75-82.

[27] Walsh PN. Roles of factor XI, platelets and tissue factor-initiated blood coagulation. J Thromb Haemost 2003; 1: 2081-2086.

[28] Saito H. The participation of plasma thromboplastin antecedent (factor XI) in contact-activated fibrinolysis. Proc Soc Exp Biol Med 1980; 164: 153-157.

[29] Tavori S, Brenner B. and Tatarsky I. The effect of combined factor XI deficiency with von Willebrand factor abnormalities on haemorrhagic diathesis. Thromb Haemost 1990; 63: 36-38.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]

Correlation of thrombotic factor with bleeding severity in patient's with factor XI deficiency

Mohammad Faranoush (M.D)[1], Ali Jafarpoor (M.D)[2], Raheb Ghorbani(Ph.D)[*3], Mahbobeh Rahmani (M.D)[4], Mohammad Jazebi (M.Sc)[4], Tahereh Shashaani (M.Sc)[4], Navid Danaie (M.D)[1], Gholamreza Mohamadi (M.D)[5]

1 - Dept. of Pediatric, Amir-al Momenin Hospital,Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 - General Practitioner, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

3 - Dept. of Social Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

4 – Comprehensive Hemophilia clinic of Iran, Tehran, Iran

5 – Dept. of Pediatric, Rezaei Hospital, Semnan University of Medical Sciences, Damghan, Iran

(Received: 10 Sep 2008 Accepted: 19 Sep 2009**)**

Introduction: Factor XI is a glycoprotein that important role in blood coagulation. The aim of this study is determine correlation of thrombotic factor and bleeding severity with factor XI deficiency.

Materials and Methods: 24 patients with factor XI deficiency were included in this study. Following physical examination and interview, a questionnaire was filled for all the patients. A blood sample was collected for measurement of coagulation factors (II, V, VII, and VIII, IX, X, XI, XII, and XIII), fibrinogen, protein C, protein S, antithrombin III, PG20210A, factor V Leiden, MTHFR gene and Homocystein.

Results: 54.2% and 45.8% of patients were male and female, respectively. Mean (±SD) age of patients was 27.2±13.6 (3-49) years. 45.8%, 29.2%, 25% of the patients showed mild, moderate and severe bleeding, respectively. Although, a significant positive correlation was observed between factor V and bleeding severity (P=0.033, r =0.491), there was no correlation between bleeding severity and other thrombotic factors.

Conclusion: The findings showed that a positive correlation between factor XI deficiency and factor V. We need more studies as multicenter studies to detecting the relation of other thrombotic factors with bleeding severity in patients with factor XI deficiency.

Key words: Factor XI, Thrombotic factor, Coagulation factor, Bleeding severity

* Corresponding author: Tel: +98 231 4440225, Fax: +98 231 4451346
ghorbani_raheb@yahoo.com

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-31]