مجلـه‌ی علمـی، پژوهشـی دانشـگاه علـوم پزشـکی زنجـان
دوره‌ی ۲۵, شمـاره‌ی ۱۱۲, آذر و دی ۱۳۹۶, صفحات ۲۱ تا ۲۹

بررسی میزان فراوانی مقاومت به پروتئین C فعال و نقص کیفی پروتئین‌های S، C و آنتی ترومبین در مبتلایان به ترومبوز وریدی عمقی مراجعه کننده به سازمان انتقال خون ایران

زینال سلمان‌پور[۱]، دکتر مینو احمدی نژاد[۲]، دکتر داود بشاش[۳]، دکتر محسن حمیدپور[۴]، دکتر سیما ذوالفقاری[۲]، فرزانه احمدی[۵]

نویسنده‌ی مسئول: گروه هماتولوژی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران d.bashash@sbmu.ac.ir

دریافت: ۹۴/۸/۱۴ پذیرش:۹۵/۱۱/۱۷

چکیده

زمینه و هدف: *ترومبوز عمقی وریدی (DVT) یکی از اشکال شایع ترومبوآمبولی وریدی (VTE) است. نقص پروتئین‌های ضد انعقادی طبیعی در این بیماری از علل اصلی بروز آن است. در این مطالعه میزان شیوع نقایص پروتئین‌های S، C، آنتی‌ترومبین و میزان مقاومت به پروتئین C فعّال (APC-R) در بیماران سرپایی، بستری و یا هر دو که به ترومبوز عمقی وریدی مبتلا بودند و به سازمان انتقال خون ایران مراجعه کرده بودند، بررسی شده و با یافته‌های سایر مطالعات مقایسه گردید.*

روش بررسی: *این مطالعه به‌صورت توصیفی و گذشته‌نگر جهت بررسی وجود نقص در پروتئین‌های طبیعی انعقادی همچون پروتئین‌های S، C، آنتی‌ترومبین و پروتئین C فعّال (APC-R) روی ۶۵۶ فرد مبتلا به ترومبوز عمقی وریدی انجام شد. بعد از حذف بیماران دارای عوامل خطر اکتسابی ابتلا به ترومبوز از این مطالعه، نقایص پروتئین‌های ضد انعقادی طبیعی شامل پروتئین S، C، آنتی‌ترومبین و میزان APC-R بر روی ۱۴۱ بیمار مبتلا به ترومبوز عمقی وریدی بررسی شد. نتایج این مطالعه با استفاده از آماره Z با نتایج سایر مطالعات مقایسه شد.*

یافته‌ها: *نقص PS با ۱۲/۷درصد شایع‌ترین نقص بود. در جایگاه دوم نقص APC-R قرار داشت که ۴/۹درصد موارد را شامل می‌شد. نقایص AT و PC به ترتیب با شیوع ۲/۸درصد و ۲/۱ درصد کمترین شیوع را در مبتلایان به ترومبوز عمقی وریدی داشتند.*

نتیجه‌گیری: *نقص پروتئین S شایع‌ترین نقص پروتئین‌های ضد انعقادی در مبتلایان به ترومبوز عمقی وریدی مراجعه کننده به سازمان انتقال خون ایران است. این یافته با یافته‌های مطالعات انجام شده در اکثر کشورهای آسیایی و خاورمیانه همخوانی دارد در حالی که با نتایج بررسی‌های انجام گرفته در کشورهای غربی همخوان نمی‌باشد.*

واژگان کلیدی: ***پروتئین‌های ضد انعقادی، ترومبوز عمقی وریدی، ترومبو آمبولی وریدی،***

۱- کارشناس ارشد خون شناسی و بانک خون، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۲- متخصص آسیب‌شناسی و بالینی و تشریحی، استادیار مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران، تهران
۳- دکترای تخصصی خون شناسی و بانک خون، استادیارگروه هماتولوژی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
٤- دکترای تخصصی خون شناسی و بانک خون، دانشیار گروه هماتولوژی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران
۵- دانشجوی دکترای آمار زیستی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران

مقدمه

ترومبوفیلی یکی از مشکلات بالینی است که در آن میل به تشکیل لخته در فرد وجود دارد (۱). این بیماری به دو صورت ارثی و اکتسابی بروز می‌یابد و ممکن است توسط ژنی از یکی یا هر دو والد به ارث رسیده باشد و یا به علل مختلفی از قبیل جراحی، سرطان، بارداری و برخی از داروها (به‌عنوان مثال برخی از داروهای ضد بارداری و هورمون‌های جایگزین در یائسگی) ایجاد شود (۲). پروتئین S، پروتئین C و آنتی‌ترومبین از مهم‌ترین پروتئین‌های ضد انعقادی طبیعی هستند. نقص ارثی این پروتئین‌ها هر چند شیوع اندکی در جمعیت‌ها دارند، اما در صورت وجود و و همچنین در صورت همراهی با سایر شرایط زمینه ساز و اکتسابی می‌توانند نقش قابل توجهی در بروز ترومبوز داشته باشند (۳و ۲).

ترومبوز عمقی وریدی (Deep Vein Thrombosis) (DVT) که به عنوان تشکیل لخته خونی (ترومبوز) در یکی از وریدهای عمقی تعریف می‌شود، شایع‌ترین فرم ترمبوآمبولی وریدی بوده و عمدتا در اندام‌های تحتانی رخ می‌دهد. نشانه‌های غیر اختصاصی آن شامل درد، تورم و قرمزی در وریدهای سطحی می‌باشد. آمبولی ریوی، عارضه‌ی بالقوه کشنده‌ی آن است که در نتیجه‌ی جدا شدن (آمبولیزاسیون) یک لخته ترومبوتیک و رسیدنش به ریه‌ها ایجاد می‌شود. سندرم پس از ترومبوز، عارضه دیگری است که سهم قابل توجهی از هزینه‌های مراقبت‌های پزشکی مربوط به ترومبوز عمقی وریدی را تشکیل می‌دهد (۴). ضد انعقادهای طبیعی بدن همواره با محدود کردن لخته در محل جراحت از آسیب‌های ناشی از تشکیل بی‌رویه‌ی آنها جلوگیری می‌کنند. تعادل ظریفی میان سیستم انعقاد و ضد انعقاد طبیعی در بدن وجود دارد، لذا نقص هر کدام از پروتئین‌های ضد انعقادی می تواند این تعادل را به نفع افزایش شانس تشکیل لخته برهم‌زند (۴). وجود نقایص پروتئین‌های ضد انعقادی طبیعی احتمال تبدیل ترومبوز عروقی سطحی به ترومبوز عروقی عمقی و نهایتا آمبولی ریوی را بالا می‌برد (۵و۴). پروتئین C یک پروتئین ضد انعقادی وابسته به ویتامین K می‌باشد که در فرم فعال، فاکتورهای انعقادی V و VIII را از طریق شکست پروتئولیتیک، غیرفعال می‌کند؛ در این فرآیند، یک پروتئین وابسته به ویتامین K دیگر به نام پروتئین S نقش کوفاکتوری را برای پروتئین C ایفا می‌نماید. بدین ترتیب که درابتدا، ترومبومدولین توسط ترومبین فعال می‌شود، سپس ترومبومدولین فعال به پروتئین C می‌پیوندد تا پروتئین C فعال شکل گیرد و در نهایت، پروتئین S به این مجموعه اضافه می‌شود تا عملکرد کوفاکتوری خود را اجرا کند (۷و۶). پروتئین C فعال نقش مهاری خود را از طریق برهم‌کنش با توالی‌های خاصی واقع بر روی فاکتورهای V و VIII اعمال می‌نماید؛ از این رو هر عاملی که در این برهم‌کنش تداخل ایجاد نماید موجب ایجاد مقاومت به پروتئین C فعال می‌شود که به اختصار APC-R خوانده می‌شود. جهش در اگزون ۱۰ ژن فاکتور V منجر به جایگزینی Arg506Gln در توالی اسید آمینه‌های این فاکتور انعقادی می‌شود که نتیجه آن، ایجاد نوع غیرطبیعی و مقاوم به پروتئین C فعال موسوم به فاکتور V لیدن می‌باشد (۸). علیرغم آنکه APC-R شایع‌ترین نقص ارثی انعقادی شناخته شده می‌باشد، با این وجود خطر ایجاد ترومبوز در آن نسبت به نقایص پروتئین‌های C، S و AT کمتر است (۷-۵). شیوع کمبود هتروزیگوت پروتئین‌های S و C تقریبا به یک میزان بوده و به ترتیب ۰/۲ درصد و ۰/۳ درصد است، ولی ریسک ترومبوز در کمبود پروتئین S نسبت به کمبود پروتئین C بیشتر است (۱۵–۱۰ برابر در مقابل ۱۰-۸ برابر). حدود ۴۰ درصد از پروتئین S به‌صورت آزاد (فرم فعال) و ۶۰ درصد آن متصل به کمپلمان C4bBP (فرم غیرفعال و تنظیمی) است (۱۰و۹)؛ C4bBP از عوامل فاز حاد مثبت بوده و در التهابات، حاملگی، مصرف قرص‌های ضد بارداری خوراکی (OCP)، عفونت، مصرف دخانیات و

بدخیمی‌ها افزایش می‌یابد و باعث افزایش اتصال آن به پروتئین S آزاد فعال و کاهش مقدار آن می‌شود. از نظر نوع کمبود پروتئین S در تیپ I ، پروتئین S دچار نقص کمی و کیفی بوده و هم فعالیت پروتئین S و هم سطح آنتی‌ژنی پروتئین S آزاد و توتال پلاسما کاهش می‌یابد. در تیپ II، پروتئین S فقط دچار نقص کیفی است، یعنی فقط فعالیت پروتئین S کاهش یافته و غلظت فرم آزاد و توتال پلاسمایی پروتئین S هر دو طبیعی است. در تیپ III، فعالیت و غلظت پروتئین S آزاد کاهش پیدا کرده است، ولی مقدار پروتئین S توتال طبیعی است. در مجموع، پروتئین S همانند ترانسفرین نوعی پروتئین فاز حاد منفی محسوب می‌شود که کاهش آن در تیپ I و II باعث افزایش ریسک ترومبوز در جوانان می‌شود، ولی تیپ III آن که سطح پروتئین S آزاد طبیعی دارد از ریسک کمتری برای بروز ترومبوز برخوردار است. علاوه بر عوامل التهابی و حاملگی، دفع پروتئین S در سندرم نفروتیک نیز با کاهش غلظت آن و افزایش خطر ترومبوز همراه می‌باشد که شامل ترومبوز وریدهای عمقی، ترومبوفلبیت سطحی، آمبولی ریوی و ترومبوز وریدهای زیربغل، مزانتریک و مغزی می‌باشد. پروتئین S هیرلن (Heerlen) ناشی از حذف Asn458 و جهش نقطه‌ای Ser450Pro در نژاد قفقازی نیز می‌تواند باعث افزایش ریسک ترومبوز شوند. از علل اکتسابی کمبود پروتئین S می‌توان به حاملگی، مصرف قرص‌های ضد بارداری خوراکی مثل استروژن، بیماری کبدی، سندرم نفروتیک به‌علت دفع از ادرار، ترومبوز حاد، پره اکلامپسی، بیماری‌های التهابی و عفونی، کمبود ویتامین K، مصرف آسپارژیناز، مصرف وارفارین، سپتی سمی، Disseminated Intravascular Coagulation (DIC)، دخانیات و دوران نوزادی اشاره کرد (۱۴-۹و۷). آنتی ترومبین (AT) یک مهارگر سرین پروتئازی است که ترومبین و فاکتور ۱۰ انعقادی و به میزان کمتر دیگر فاکتورهای انعقادی مانند فاکتور IX، XI و XII را غیرفعال کرده و مانع از انعقاد می‌شود. در مردان، غلظت AT بعد از سن ۵۰ سالگی رو به کاهش می‌گذارد. مبتلایان به کمبود AT استعداد بالایی برای ابتلا به ترومبوز به ویژه ترومبوز وریدی دارند که بیشتر به صورت ترومبوز عمقی وریدی در پاها و آمبولی ریوی ظاهر می‌شود، هرچند که گزارش شده است که گاهی ترومبوز در نواحی غیرمعمول مانند وریدهای سینوس مغزی، مزانتر، پورتال کبدی، کلیوی و شبکیه نیز ممکن است رخ دهد (۱۱). کمبود ارثی آنتی ترومبین به صورت اتوزومال غالب و با شیوع ۱ در هر ۲۰۰۰ نفر به ارث می‌رسد. هر دو جنس به یک نسبت و بیشتر در سنین نوجوانی مبتلا می‌شوند. حدود ۵۰ درصد بیماران هتروزیگوت تا سن ۲۵ سالگی دچار ترومبوز وریدی می‌شوند. تاکنون، بیش از ۲۰۰ جهش در ژن ATIII شناسایی شده است؛ در حالت هتروزیگوت، ۴۰ تا ۶۰ درصد آنتی ترومبین III ساخته می‌شود که ۱ تا ۲ درصد ترومبوزهای ارثی را شامل می‌شود. کمبود ده تا بیست درصدی ATIII با خطر نسبی ترومبوز همراه می‌باشد. سطح آستانه‌ی مورد نیاز ATIII حدود ۷۰ درصد است که در فقر ATIII، این میزان به زیر ۵۰ درصد کاهش می‌یابد. کمبود ارثی ATIII دو تیپ دارد که تیپ I شایع ترین تیپ بوده و به عنوان فقر توام کمی و کیفی محسوب می‌شود؛ یعنی هم غلظت پلاسمایی و هم فعالیت ATIII کاهش دارد. این در حالی است که تیپ II تنها یک نقص کیفی می‌باشد. تیپ I به دو گروه Ia (میل نرمال به هپارین) و Ib (میل کاهش یافته به هپارین) تقسیم می‌شود؛ نوع Ib به علت کاهش همزمان غلظت پلاسمایی، کاهش میل به هپارین و نقص دومن کاتالیتیک به کمبود نوع II پلئوتروپیک معروف است (۱۵و۸). در این مطالعه به بررسی میزان شیوع نقص هر کدام از پروتئین‌های ضد انعقادی فوق در بیماران مبتلا به ترومبوز عمقی وریدی پرداخته شد و تلاش گردید تا اهمیت انجام آزمایش‌های غربالگری برای این پروتئین‌ها در این بیماران تبیین شود.

روش بررسی

از میان مراجعه کنندگان به آزمایشگاه انعقاد سازمان انتقال خون ایران به‌صورت گذشته نگر طی سال‌های ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۱، تعداد ۶۵۶ بیمار با تشخیص ترومبوز عمقی وریدی مورد مطالعه‌ی توصیفی قرار گرفتند. در این بیماران سوابق خانوادگی ترومبوز و تاریخچه بالینی و پزشکی بیمار با استفاده از پرسشنامه و فرم‌های مصاحبه گردآوری شد. بخشی از معیارهایی که به‌عنوان عوامل اکتسابی نقص پروتئین‌های ضدانعقادی و معیار خروج مورد بررسی قرار گرفت این بیماران وارد مطالعه نشدند) شامل نقص یا کمبود ویتامین K، ابتلا به بیماری کبدی، بیماری سلول داسی شکل (در مورد نقص پروتئین S)، ترومبوز اخیر، دریافت درمان‌های ضدانعقاد (هپارین یا ضد انعقادهای خوراکی)، بارداری (در هر سه دوره سه ماهه به ویژه سه ماهه‌ی سوم)، مصرف ضد بارداری‌های خوراکی و درمان‌های جایگزینی هورمون، بدخیمی‌هایی همچون میلوما، مصرف آسپاراژیناز، انعقاد منتشر داخل عروقی (DIC)، شرایط التهابی (عفونت، بیماری‌های خود ایمنی)، سندرم نفروتیک، و افزایش ضد انعقاد لوپوس (نقص کاذب در برخی تست‌های با اساس سنجش فعالیت) می‌باشد. علاوه بر موارد فوق برای آنتی‌ترومبین نقایص اکتسابی دیگر شامل نارس بودن نوزاد، عفونت، برخی مداخلات همچون جراحی‌های بزرگ یا بای پس قلبی ریوی، اسیدوز متابولیک و هایپرلیپوپروتئینمی نیز لحاظ شد (۱۴).

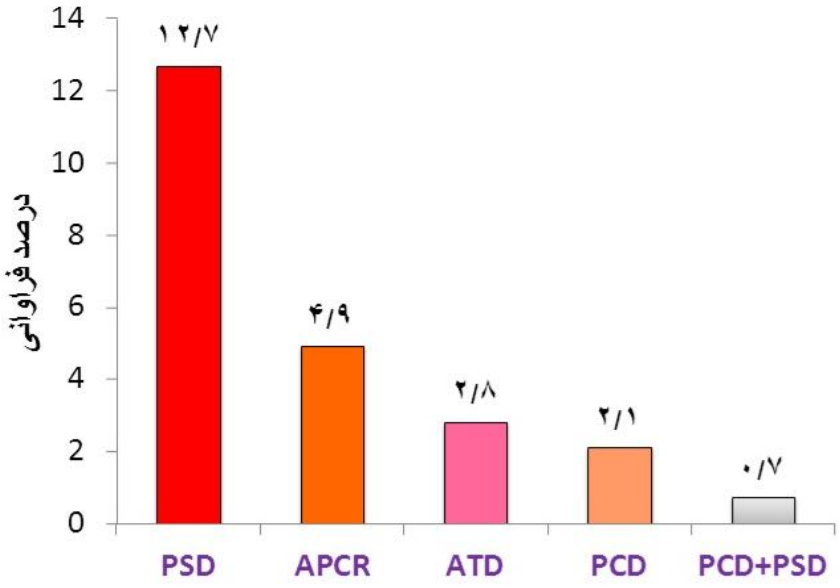
نمونه خون وریدی بیماران مورد نظر را در لوله‌های حاوی سیترات سدیم به نسبت ۱ به ۹ (۱ حجم ضد انعقاد در مقابل ۹ حجم خون) ریخته و پس از انتقال به آزمایشگاه انعقاد سازمان، دو بار با دور ۲۵۰۰g به مدت ده دقیقه سانتریفیوژ شدند تا پلاسمای آن جدا شده و محتوای پلاکت در پلاسما به حداقل برسد. در مرحله‌ی بعد میزان فعالیت این پروتئین‌ها به همراه میزان مقاومت به پروتئین C فعال با استفاده از کیت‌های شرکت Stago فرانسه سنجیده شد. اساس آزمایش‌های بررسی میزان فعالیت پروتئین‌های C، S و میزان APC-R واکنش های بر پایه تشکیل لخته می‌باشد؛ در حالی که اساس سنجش میزان فعالیت آنتی ترومبین بر مبنای رنگزایی بود. براساس دستورالعمل کیت استاگو، دامنه طبیعی فعالیت پروتئین C در حدود ۷۰ تا ۱۱۳ درصد در نظر گرفته شد. در مورد پروتئین S، از آنجایی که میزان آزاد این پروتئین در خون مردان قدری بیشتر از زنان است و دامنه‌ی طبیعی برای دو جنس متفاوت است، دامنه‌ی طبیعی میزان فعالیت پروتئین S برای زنان ۵۵ تا ۱۲۳ درصد و برای مردان ۷۷ تا ۱۴۳ درصد در نظر گرفته شد. پلاسماهایی که زمان لخته شدن آنها با استفاده از معرف‌های کیت، ۱۲۰ ثانیه یا بیشتر می‌شد، به عنوان پلاسمای منفی از نظر وجود مقاومت به پروتئین C فعال و برعکس پلاسماهایی که زمان تشکیل لخته آنها کمتر از ۱۲۰ ثانیه می‌شد، به‌عنوان موارد مثبت APC-R تلقی شدند. برای آنتی ترومبین هم سطوح فعالیت کمتر از ۷۵ درصد به‌عنوان مقادیر کاهش یافته در نظر گرفته شد.

ثبت داده‌ها و محاسبات آماری با استفاده از نرم افزارهای Excel و Access انجام شد. برای مقایسه نتایج با نتایج سایر مطالعات نیز از محاسبه آماره‌ی Z بهره بردیم؛ آماره‌ی Z برای مقایسه دو نسبت و درک معنی دار یا بی‌معنی بودن اختلاف موجود استفاده می‌شود. در این تست مقادیر خارج از دامنه ۱/۹۶+ و ۱/۹۶- به‌عنوان اختلاف معنی‌دار تلقی می شود.

یافته‌ها

تعداد کل بیماران مبتلا به ترومبوز عمقی وریدی مورد بررسی ۶۵۶ نفر (۳۱۶ مونث و ۳۴۰ مذکر) بود. از میان ۶۵۶ بیمار مبتلا به ترومبوز عمقی وریدی، ۱۴۱ بیمار فاقد عوامل خطر اکتسابی فوق الذکر بودند، لذا بررسی نقایص پروتئین‌های ضد انعقادی روی این دسته از بیماران انجام شد. گستره سنی بیماران از یک ماهگی تا نود سالگی بود و میانگین سنی بیماران مونث ۳۷ سال و بیماران مذکر ۳۹ سال

بود. همان‌طور که در نمودار ۱ نشان داده شده است نقص پروتئین S (PS) با ۱۲/۷ درصد موارد (۱۸ بیمار) شایع‌ترین اختلال بود. در جایگاه دوم، نقص APC-R قرار داشت که ۴/۹درصد موارد (۷ بیمار) را شامل می‌شود. نقایص AT و پروتئین C (PC) به ترتیب با شیوع ۲/۸ درصد و ۲/۱ درصد (به‌ترتیب با ۴ و ۳ بیمار) کمترین شیوع را در مبتلایان به ترومبوز عمقی وریدی داشتند.



نمودار ۱: توزیع نقایص پروتئین‌های ضدانعقادی طبیعی در مبتلایان به ترومبوز وریدی عمقی

در ۱ بیمار نیز نقص مرکب PS+PC مشاهده شد؛ از آنجایی که نقص ارثی همزمان دو نقص PS و PC خیلی نادر است، این حالت ممکن است به دلیل عدم اظهار صحیح سابقه‌ی مصرف داروی ضدانعقادی یا غیره توسط بیمار رخ داده باشد.

جدول ۱: شیوع نقص پروتئین‌های ضد انعقادی در بیماران مبتلا به ترومبوز عمقی وریدی در مطالعات مختلف.

مطالعه	PSD (%)	PCD (%)	ATD (%)	APC-R (%)	رفرنس
ژاپن	۱۷/۶	۸/۸	۱/۷	-	۲۰
عربستان	۱۴/۵	۸/۴	-	۲/۲	۲۱
کویت	۱۶/۸	۱۳/۱	۸/۳	-	۲۲
ترکیه	۱۷/۷	۱۸/۷	۱۴/۶	۳۱/۲	۲۳
ایتالیا	۰/۸۱	۰/۸۱	۱/۶	۴۸/۹	۱۲
هلند	-	-	-	۱۸	۱۹
آمریکا	-	-	-	۱۸/۸	۱۸
صربستان	۱/۶	۴/۱	۵/۸	-	۲۲

PSD: نقص پروتئین S، PCD: نقص پروتئین C، ATD: نقص AT، APC-R: مقاومت به پروتئین C فعّال

همان‌گونه که در جدول ۱ مشاهد می‌شود، در کشورهای ژاپن از خاور دور و عربستان و کویت از خاور میانه نیز نقص پروتئین S شایع‌ترین نقص می‌باشد؛ این در حالی است که در کشورهای اروپایی از جمله هلند و ایتالیا مقاومت به پروتئین C فعال شایع‌تر از سایر موارد گزارش شده است. در آمریکا نیز الگوی شیوع مشابه کشورهای اروپایی می‌باشد. در یک مطالعه که در صربستان انجام شده است، شیوع ATD بیشتر از PSD و شیوع PCD می‌باشد (۲۴-۱۸). در جدول ۲، نتایج مقایسه یافته‌های مطالعات مختلف آمده است. در زمینه شیوع نقص PS، میان یافته‌های مطالعه ما و مطالعات انجام شده در ژاپن (Z=-۱/۰۹)، عربستان (Z=-۰/۴۵) و کویت (Z=-۰/۹۴) و ترکیه (Z=-۱/۰۵) اختلاف معناداری وجود ندارد؛ این در حالی است که نتایج به دست آمده از این تحقیق با مطالعه‌ی انجام شده در ایتالیا اختلاف زیادی دارد (Z=۳/۷۴). نکته جالب توجه این است که در مورد PCD، این موضوع کاملا برعکس است؛ به‌طوری که مابین شیوع نقص PC در تمام کشورهای آسیایی و مطالعه ما اختلاف معنی‌دار وجود دارد، ولی در مقایسه با مطالعه ایتالیایی اختلاف مهمی وجود نداشت. در کل موارد، بیشترین اختلاف مربوط به شیوع APCR است که بین نتیجه مطالعه حاضر و مطالعه انجام شده در ایتالیا وجود دارد (Z= -۸/۱۶).

جدول ۲: محاسبه آماره Z و مقایسه نتایج سایر مطالعات با مطالعه حاضر

مطالعات انجام شده	آماره Z			
	PSD	PCD	ATD	APC-R
ژاپن	-۱/۰۹	-۲/۴۱	۰/۵۵	-
عربستان	-۰/۴۵	-۲/۴۰	-	۱/۳۳
کویت	-۰/۹۴	-۳/۴۷	-۱/۶۵	-
ترکیه	-۱/۰۵	-۴/۴۲	-۳/۳۵	-۵/۴۷
ایتالیا	۳/۷۴	۰/۷۸	-۰/۶۵	-۸/۱۶
صربستان	۳/۳۷	-۰/۹۴	-۱/۱۸	-

PSD: نقص پروتئین S، PCD: نقص پروتئین C، ATD: نقص AT، APC-R: مقاومت به پروتئین C فعّال

بحث

ترومبوز وریدی عمقی یکی از اختلالات ترومبوتیک شایع می‌باشد که ممکن است ناشی از علل گوناگونی باشد. علل بروز ترومبوز عمقی وریدی به دو دسته‌ی ارثی و اکتسابی تقسیم می‌شود؛ از علل اکتسابی می‌توان به حاملگی، عفونت و التهاب، شکستگی‌ها و بی‌تحرکی اشاره نمود. از علل ارثی نیز می‌توان به فاکتور V لیدن، نقص پروترومبین و نقص پروتئین‌های ضد انعقادی طبیعی همچون PS، PC و AT اشاره کرد. در این مطالعه، میزان شیوع نقص پروتئین‌های ضد انعقادی طبیعی S، C و آنتی ترومبین و همچنین میزان شیوع مقاومت به پروتئین C فعال در بیماران مبتلا به ترومبوز وریدی عمقی بررسی شد. نقص PS که شرایط را برای بروز ترومبوز در افراد مساعد می‌نماید، با ۱۲/۷درصد موارد شایع‌ترین نقص در این بیماران بود. در جایگاه دوم نقص APC-R قرار داشت که ۴/۹ درصد موارد را شامل می‌شد. نقایص AT و PC نیز به ترتیب با شیوع ۲/۸ درصد و

۲/۱ درصد کمترین درصد فراوانی را در مبتلایان بـه ترومبـوز عمقی وریدی داشتند. به نظر می‌رسـد نتـایج ایـن تحقیـق بـا یافته‌های مطالعات انجام گرفته بـر روی جمعیـت‌هـای نقـاط مختلف آسیا همخوانی دارد، اما با یافته پـژوهش‌هـای انجـام شده بر روی جمعیت‌های اروپایی و آمریکایی اخـتلاف دارد. در جمعیت‌های اروپایی و امریکـایی بیـشترین شـیوع نقـص پروتئین‌های ضد انعقاد در ترومبوز وریدی عمقی با اخـتلاف بسیار نسبت به سایر نقـایص ارثـی، مربـوط بـه مقاومـت بـه پروتئین C فعال می‌باشد؛ در حالی که در جمعیت‌های آسیایی به جز چند استثنا، نقص پـروتئین S بـالاترین شـیوع را دارد. سایر مطالعات انجام شده به‌منظور بررسی میزان شیوع کمبـود پروتئین‌های ضدانعقاد طبیعـی در بیمـاران مبـتلا بـه ترومبـوز وریدی عمقی در برخی از کشورهای آسیایی مختلف همچون ژاپن، تایوان و کویـت نیـز شـایع تـرین کمبـود را PS نـشان داده‌انـد. بـر اسـاس ایـن مطالعـات کمبـود PS در تـایوان ۳۲/۹درصد، ژاپن ۱۷/۶درصد، کویـت ۱۶/۸درصـد، عربـستان سعودی ۱۴/۵درصد گزارش شده است (۲۲-۱۵).

نتیجه گیری

نقص پروتئین S شایع‌تـرین نقـص پـروتئین ضـد انعقـاد طبیعی در بیماران مبتلا بـه ترومبـوز عمقـی وریـدی مراجعـه کننده به آزمایشگاه انعقاد سازمان انتقال خون ایران مـی‌باشـد. بعد از نقص پروتئین S، مقاومت به پروتئین C فعال بیـشترین درصد فراوانی را در این بیماران دارد؛ این الگـو مـشابه سـایر جمعیت‌های آسیایی و خاورمیانه می‌باشد. مطالعات آینـده بـا بررسی تعداد بیشتری از بیماران و با معیارهای تمایز دقیـق‌تـر موارد ارثی از اکتسابی ممکن است این یافته‌ها را تایید یا آنهـا را رد نماید. در هر صورت توصیه می‌شود مطالعات جامع‌تر و دقیق‌تر به صورت کوهورت یا آینده‌نگر انجام شود. در ضـمن لازم به توضیح است که این مطالعه بر روی بیمـاران سـرپایی انجام شده است، از این رو ممکن است اختلافـی بـین نتـایج این مطالعه و نتـایج مطالعـات دیگـری کـه بـر روی بیمـاران ترومبوتیک بستری در بیمارستان انجام می‌شود، وجـود داشـته باشد.

References

1- Khan S, Dickerman D. Hereditary thrombophilia. *Thrombosis Journal*, 2006. 4: 15.

2- Bhuiyan, FR, Effect of isoflavones on serum homocysteine and c-reactive protein levels in postmenopausal women. 2015, University of Dhaka.

3- Rosendaal, F.R, Venous thrombosis: the role of genes, environment, and behavior. ASH Education Program Book, 2005. p. 1-12.

4- Egesel, T, The role of natural anticoagulant deficiencies and factor V Leiden in the development of idiopathic portal vein thrombosis. *J Clin Gastroenterol*, 2000. 30: 66-71.

5- Bovill, EG. The clinical spectrum of heterozygous protein C deficiency in a large New England kindred. *Blood*, 1989. 73: 712-17.

6 -Goldenberg N, Manco-Johnson J. Protein C deficiency. *Haemophilia*, 2008. 14: 1214-21.

7- Vossen C. Risk of a first venous thrombotic event in carriers of a familial thrombophilic defect. The European Prospective Cohort on Thrombophilia (EPCOT). *J Thrombosis and Haemostasis*, 2005. 3: p. 459-64.

8- Sajjadieh MRS, Viunytska LV. Antithrombin-III as a non-invasive marker of chronic liver disease. *Hepatitis Monthly*, 2009. 9: p. 128-32.

9- Johnston A. Use of a functional assay to diagnose protein S deficiency; inappropriate testing yields equivocal results. *Internal Med J*, 2007. 37: 409-11.

10- Marlar RA, Potts RM,. Welsh CH. Accuracy of diagnosis of protein S deficiency by protein S activity and antigen assays. *J Clin Ligand Assay*, 2005. 28: p. 130-35.

11- Dahlback B. The tale of protein S and C4b-binding protein, a story of affection. *Thrombosis and haemostasis-stuttgart*, 2007. 98. 90.

12- Heijboer H. Deficiencies of coagulation-inhibiting and fibrinolytic proteins in outpatients with deep-vein thrombosis. *New Eng J Med*. 1990. 323: 1512-16.

13- Gessoni G. Laboratory assessment of hypercoagulable state. A study in a group of patients with venous thromboembolism born in Chioggia. *Minerva medica*, 2007. 98: 89-93.

14- Marlar RA, Gausman JN. Protein S abnormalities: a diagnostic nightmare. *American J Hematology*, 2011. 86: 418-21.

15- GĂMAN AM. Găman G. Deficiency of antithrombin III (AT III)-case report and review of the literature. *Current Health Sci J*. 2014. 40(2): 141.

16- Suehisa A. Frequency of natural coagulation inhibitor (antithrombin III, protein C and protein S) deficiencies in Japanese patients with spontaneous deep vein thrombosis. *Blood Coagul Fibrinolysis*, 2001. 12: 95-99.

17- Al-Jaouni SK. Primary thrombophilia in Saudi Arabia. *Saudi Med J*, 2003. 24: 614-16.

18- Marouf R. Plasma homocysteine and hematological factors in patients with venous thromboembolic diseases in Kuwait. *Acta haematologica*, 2007. 117: 98-105.

19- Yilmaz S , Gunaydin S. Inherited risk factors in low-risk venous thromboembolism in patients under 45 years. Interactive cardiovascular and thoracic surgery, 2014: ivu346.

20- Rosendaal F. High risk of thrombosis in patients homozygous for factor V Leiden (activated protein C resistance). *Blood*, 1995. 85: 1504-1508.

21- Perry SL, Ortel TL. Clinical and laboratory evaluation of thrombophilia. *Clinics Chest Med*, 2003. 24: p. 153-70.

22- Miljić P. Hereditary deficiency of antithrombin III, protein C, protein S and factor XII in 121 patients with venous or arterial thrombosis. *Srpski arhiv za celokupno lekarstvo*, 1998. 127: 21-27.

Investigating the Frequency of Resistance to Activated Protein C and Protein S, C and Antithrombin Deficiencies in Patients with Deep Vein Thrombosis Referred to the Iranian Blood Transfusion Organization

Salmanpoor Z[1], Ahmadi Nejad M[2], Bashash D[1], Hamidpoor M[1], Zolfaghari S[2], Ahmadi F[3]

[1]Dept. of Hematology and Blood Banking, Faculty of Allied Medical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[2]Iranian Blood Transfusion Organization Research Center, Tehran, Iran.

[3]Dept. of Biostatistic, Faculty of Allied Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Corresponding Author: Bashash D, Dept. of Hematology, Faculty of Allied Medical Sciences, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

E-mail: d.bashash@sbmu.ac.ir

Received: 5 Nov 2015 **Accepted:** 5 Feb 2017

Background and Objective: Deep vein thrombosis (DVT) is one of the most common forms of venous thromboembolism (VTE). Deficiency in natural anticoagulant proteins is considered to be the major cause of thrombosis. In the present study, we investigated the incidence of defects in protein S, protein C, antithrombin and resistance to activated protein C (APC-R) in patients with DVT referred to the Iranian Blood Transfusion Organization (IBTO). Results were compared with findings from other studies performed in the other nations.

Materials and Methods: In this descriptive study, a total of 656 patients with DVT were evaluated for the deficiency of natural anticoagulant proteins, including protein S, C, antithrombin and APC-R. After eliminating patients with acquired risk factors for thrombosis, defects in the aforementioned proteins were examined in 141 cases. The results were compared with the results of other studies using the Z score calculation.

Results: Protein S deficiency with 12.7% of cases was the most prevalent defect in our study. A defect in APC-R, which was found in 4.9 percent of cases, was the second prevalent deficiency. Moreover, AT and PC deficiencies with a prevalence rate of 2.8 and 2.1%, had the lowest rate in patients with DVT, respectively.

Conclusion: Protein S deficiency was the most common anticoagulant protein deficiency in patients with DVT referred to IBTO. The results obtained in this study are in concordance with the studies conducted in Middle East and other Asian countries. However, significant differences between our results and findings from studies performed in western nations exist.

Key words: Anticoagulant proteins, Deep Vein Thrombosis, Venous thromboembolism