Arak Medical University Journal (AMUJ) *Original Article*
2013; 16(7): 83-90

Assessment of relationship between central nervous system bleeding in factor XIII deficiency and Thrombin-Activatable Fibrinolysis Inhibitor polymorphism

Naderi M[2], Dorgalaleh A[1], Alizadeh Sh [3*], Kazemi A[4], Dargahi H[5], Tabibian Sh[1], Younesi MR[1], Kashani Khatib Z[6]

1. Department of Hematology, Allied Medical School, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2. Ali Ebn-e Abitaleb Hospital Research Center for Children And Adolescents Health [RCCAH], Zahedan University Of Medical Sciences, Zahedan, Iran
3. Department of Hematology, Allied Medical School, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4. Department of Hematology, Allied Medical School, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
5. Department of health care management, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
6. Department of CLS, Allied Medical School, Tehran University of Medical Sciences

Received: 20 May 2013, Accepted: 21 Aug 2013

Abstract

Background: Central nervous system bleeding is a common but life threatening complication in patients with factor XIII deficiency. The aim of this study was to assess the relationship between central nervous system bleeding with a common polymorphism of thrombin activatable fibrinolysis inhibitor (TAFI).

Material and Methods: This case control study was performed on 34 patients with factor XIII deficiency and history of CNS bleeding and 36 patients with factor XIII deficiency without CNS bleeding as control group. Initially all patients were molecularly analyzed for factor XIII deficiency, then both groups were assessed for TAFI Thr325Ile polymorphism. Finally obtained data was analyzed by independent t-test.

Results: Molecular analysis of TAFI Thr325Ile polymorphism revealed that 89% of patients with CNS bleeding had this mutation and 67% of patients were homozygote. There is a significant relationship between Thr325Ile polymorphism in homozygote manner with incidence of CNS bleeding in factor XIII deficient (OR 18/9, 95% CI 3/8 to 95/1).

Conclusion: It seems that Thr325Ile polymorphism is an important prognostic factor of CNS bleeding in patients with factor XIII deficiency and increases the risk of CNS bleeding by 20 fold.

Keywords: Factor XIII deficiency, Intracranial hemorrhage, Thrombin activatable fibrinolysis inhibitor

*Corresponding author:
Address: Allied Medical School, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
Email: alizadehs@sina.tums.ac.ir

مقاله پژوهشی

مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اراک
سال 16، شماره 7 (شماره پیاپی 76)، مهر 1392، 90-83

بررسی ارتباط خون‌ریزی سیستم اعصاب مرکزی در کمبود فاکتور 13 با پلی مورفیسم در ژن مهارکننده فیبرینولیز فعال شونده توسط ترومبین

مجید نادری[2]، اکبر درگلاله[1] ، شعبان علیزاده*[3]، احمد کاظمی[4]، حسین درگاهی[5]، شادی طیبیان[1]، محمدرضا یونسی[1]، زهرا کاشانی خطیب[1]

1. کارشناس ارشد هماتولوژی، گروه هماتولوژی دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
2. استادیار، فوق تخصص خون وآنکولوژی اطفال، بیمارستان علی ابن ابی طالب (ع) دانشگاه علوم پزشکی زاهدان، ایران
3. استادیار، دکترای تخصصی هماتولوژی، گروه هماتولوژی دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
4. استاد، دکترای تخصصی هماتولوژی، گروه هماتولوژی دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
5. دانشیار، دکترای تخصصی مدیریت خدمات بهداشتی و درمانی، گروه تخصصی مدیریت خدمات بهداشتی و درمانی دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران
6. کارشناس علوم آزمایشگاهی، گروه علوم آزمایشگاهی دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران

تاریخ دریافت: 92/2/30 تاریخ پذیرش: 92/5/30

چکیده

زمینه وهدف: خون‌ریزی مغزی یکی از عوارض شایع و در عین حال تهدید کننده حیات بیماران دچار کمبود فاکتور 13 می‌باشد. مطالعه حاضر به بررسی ارتباط بین خون‌ریزی مغزی با یکی از پلی مورفیسم‌های شایع ژن مهار کننده فیبرینولیز فعال شونده توسط ترومبین(TAFI) پرداخته است.

مواد و روش‌ها: مطالعه موردی- شاهدی حاضر بر روی 34 بیمار مبتلا به کمبود فاکتور13 همراه با خون‌ریزی مغزی و 36 بیمار دارای کمبود فاکتور 13 و بدون سابقه خون‌ریزی مغزی صورت گرفته است. در آغاز کمبود فاکتور 13 در تمامی بیماران به وسیله بررسی ملکولی مورد تائید قرار گرفته و در ادامه هر دو گروه از بیماران از نظر وجود پلی مورفیسم ژنTAFI Thr325Ile مورد بررسی قرار گرفتند. داده ها با استفاده از آزمون آماری independent t- test مورد آنالیز آماری قرار گرفتند.

یافته‌ها: بررسی ملکولی برای پلی مورفیسم ژن TAFI Thr325Ile مشخص ساخت که 89 درصد از بیماران گروه مورد از نظر پلی مورفیسم ژن TAFI Thr325Ile مثبت بودند که در 66/7 درصد از این بیماران جهش به شکل هموزیگوت مثبت بود. بررسی آماری نشان داد که ارتباط قوی بین پلی مورفیسم ژن TAFI Thr325Ile و وقوع خون‌ریزی مغزی در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور 13 وجود دارد (OR 18/9, 95% CI 3/8 to 95/1).

نتیجه گیری: به نظر می‌رسد پلی مورفیسم ژن TAFI Thr325Ile نوعی فاکتور پیش آگهی دهنده مهم در بروز خون‌ریزی مغزی در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور 13 می‌باشد و احتمال خون‌ریزی مغزی را در این بیماران حدود 20 برابر افزایش می‌دهد.

واژگان کلیدی: کمبود فاکتور 13، خون‌ریزی مغزی، ژن مهار کننده فیبرینولیز فعال شونده توسط ترومبین

نوسینده مسئول: شعبان علیزاده، گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران
Email: alizadehs@sina.tums.ac.ir

مقدمه

فاکتور 13 انعقادی عضوی از خانواده ترانس گلوتامینازها بوده که در جریان خون به شکل تترامر متشکل از 2 زیر واحد آلفا و 2 زیر واحد بتا دیده می‌شود(1). زیر واحد آلفا به طور عمده توسط ماکروفاژها، سلول‌های کبدی و مگاکاریوسیت‌ها تولید شده و سپس وارد جریان خون می‌شود در حالی که زیر واحد بتا توسط سلول‌های کبدی تولید می‌شود. هر یک از این زیر واحدها به شکل همودایمر وارد جریان خون شده و سپس با اتصال به یکدیگر شکل فعال آنزیم یعنی هتروتترامر را تشکیل می‌دهند. شکل فعال فاکتور 13 دارای فعالیت‌های قابل ملاحظه‌ای از جمله، آنژیوژنز، حفظ ونگهداری جنین، ترمیم زخم، پایدای سد خونی-مغزی و هم‌چنین نقش خطیری در سیستم انعقادی بدن ایفا می کند(1، 2).

در انتهای آبشار انعقاد متعاقب تبدیل فیبرینوژن به فیبرین توسط ترومبین لخته فیبرینی سست شکل گرفته و فاکتور 13 با فعالیت ترانس گلوتامینازی خود، این رشته فیبرینی سسست را به رشته محکم و پایدار تبدیل می کند که در برابر سیستم فیبرینولیز مقاوم بوده و توانایی متوقف ساختن خون‌ریزی را دارد(1- 3).

کمبود فاکتور 13 اختلالی بسیار نادر با توارث اتوزوم مغلوب بوده که با عوارضی هم چون خون‌ریزی تاخیری، خون‌ریزی از بند ناف، تاخیر در التیام زخم، سقط‌های مکرر و خود به خودی و خون‌ریزی مغزی همراه می‌باشد. تشخیص این اختلال انعقادی با آزمایشات انعقادی معموا میسر نبوده و آزمایش‌های BT، CT، PT، PTT و هم‌چنین شمارش پلاکت در این بیماران طبیعی می‌باشد به همین دلیل تشخیص بیماری نیاز به بررسی‌ها وآزمایشات تخصصی‌تری مانند آزمایش حلالیت لخته در محیط اوره 5 مولار یا مونوکلرواستیک اسید 1درصد دارد. این آزمایش غربال‌گری تنها زمانی نتایج غیر طبیعی به همراه دارد که سطح فاکتور 13 در پلاسمای بیمار نزدیک به صفر باشد. در مواردی که نتیجه آزمایش حلالیت لخته غیر طبیعی باشد می‌توان از آزمایشات دقیق تری مانند بررسی سطح و فعالیت فاکتور و نیز بررسی‌های ملکولی وتعیین جهش عامل بیماری جهت تایید بیماری استفاده کرد(4- 5).

پس از تایید بیماری تمامی بیماران مبتلا به کمبود شدید فاکتور 13، جهت جلوگیری از بروز عوارض تهدید کننده حیات مانند سقط جنین، خون‌ریزی مغزی و سایر عوارض باید تحت درمان پیش‌گیرانه با جایگزین‌های مناسب فاکتور 13 قرار گیرند. به طور مرسوم پلاسمای تازه منجمد(FFP) و رسوب کرایو(Cryo) به عنوان درمان جایگزین(Replacement therapy) فاکتور 13 مورد استفاده قرار می‌گرفتند در حالی که امروزه کنسانتره فاکتور 13(در اروپا تحت عنوان Fibrogammin® P و درآمریکا به نام Corifact® شناخته می‌شود) مورد استفاده بوده و هم‌چنین اقداماتی جهت تولید و تایید فاکتور 13 نو ترکیب (NovoThirteen®) صورت گرفته که این محصول حاوی همودایمر زیر واحد الفای فاکتور 13 (FXIII-A2) می‌باشد(1، 5).

هر چند کمبود فاکتور 13 دارای شیوع بسیار پایینی در سطح جهانی می‌باشد(1 نفر به ازای 1 تا 3 میلیون نفر) اما در برخی مناطق ایران از جمله استان سیستان و بلوچستان شیوع بیماری نسبت به آمار جهانی بسیار بالا می‌باشد به گونه‌ای که تاکنون بیش از 320 بیمار با کمبود فاکتور13 در این استان شناسایی شده و تحت درمان و مراقبت بالینی می‌باشند این آمار حاکی از وجود شیوع حدود 120 نفر به ازای هر میلیون نفر جمعیت می‌باشد که بیش از صد برابر میزان فراوانی جهانی می‌باشد.

کمبود فاکتور 13 در این جمعیت قابل ملاحظه از بیماران مشکلات و عوارض چشم‌گیری را به بار آورده است، خون‌ریزی بند ناف که تهدید کننده حیات می‌باشد بیشتر عارضه‌ای است که این بیماران تجربه کرده‌اند با این وجود تعداد قابل ملاحظه‌ای از این بیماران دچار سقط‌های مکرر شده و هم‌چنین تعداد زیادی از بیماران خون‌ریزی مغزی را تجربه کرده‌اند(1- 4). از آنجا که خون‌ریزی مغزی یکی از خطرناک‌ترین و پر عارضه‌ترین علامت بالینی بیماران مبتلا به کمبود فاکتور 13 می‌باشد توجه به این

عارضه و بررسی‌های ملکولی و بالینی بیشتر در این زمینه از اهمیت به سزایی برخوردار است. چرا که با شناسایی عامل و یا عوامل زمینه‌ای و نیز فاکتورهای مستعد کننده ژنتیکی این عارضه در بیماران نه تنها امکان پیش بینی بروز بیماری در بیماران میسر می‌گردد بلکه می‌توان با اقدامات پیش‌گیرانه در افراد مستعد به خون‌ریزی مغزی از بروز احتمالی این عارضه در آنان پیش‌گیری کرد. خون‌ریزی مغزی نوعی عارضه عمومی بوده و دربسیاری بیماری‌ها مورد بررسی قرار گرفته و هم‌چنین ارتباط آن با بسیاری از اختلالات ژنتیکی از جمله جهش در ژن PAI-1 (Plasminogen-activator inhibitor-1) و TAFI (Thrombin-activatable inhibitor-1) مشخص شده است .در این میان مهار کننده فیبرینولیز فعال شونده توسط ترومبین (TAFI) نوعی پرو کربوکسی پپتیداز (Procarboxypeptidase) است که با حذف لیزین انتهای کربوکسیل فیرین مانع اتصال و تجمع عوامل فیبرینولیتیک بروری لخته فیبرینی و در نتیجه بقای آن می‌گردد(6، 7). برخی از جهش‌های این فاکتور می‌تواند تا 60 درصد سطح این فاکتور را در خون افزایش داده و منجر به کاهش فعالیت سیستم فیبرینولیتیک شده و عوارض ترومبوتیکی از جمله انفارکتوس مغزی و نیز عوارض قلبی را به بار آورد(6، 7). مطالعه حاضر به بررسی یکی از موتاسیون‌های شایع ژن TAFI در بیماران مبتلا به کمبود شدید فاکتور 13 که دارای سابقه خون‌ریزی مغزی بودند، پرداخته است تا نقش احتمالی حضور جهش مذکور را در تشدید خون‌ریزی مغزی بیماران مبتلا به کمبود فاکتورXIII روشن سازد.

مواد و روش‌ها

مطالعه موردی- شاهدی حاضر بر روی 34 بیمار دارای کمبود شدید فاکتور13 همراه با خون‌ریزی مغزی به عنوان گروه مورد و 36 بیمار با کمبود فاکتور 13 بدون سابقه خون‌ریزی مغزی به عنوان گروه شاهد صورت گرفت. به دلیل محدود بودن جمعیت مورد مطالعه، تمامی بیماران با سابقه خون‌ریزی مغزی وارد مطالعه شده و بیماران با سابقه تومور مغزی، خون‌ریزی مغزی ناشی از ضربه، بیماری کبدی و هم‌چنین بیمارانی که هم‌زمان به اختلال انعقادی دیگری نیز مبتلا بودند از مطالعه خارج شده و در نهایت 34 بیمار با خون‌ریزی مغزی در مطالعه باقی ماندند. هم‌چنین برای گروه کنترل پس از در نظر گرفتن سن و جنسیت بیماران 36 بیمار با کمبود فاکتور 13 و بدون سابقه خون‌ریزی مغزی انتخاب شدند. مطالعه حاضر توسط شورای اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی تهران با شماره 130/813/ د /92 تایید و ثبت گردید. پس از کسب رضایت کتبی از تمامی بیماران، نمونه خون از 70 بیمار مبتلا به کمبود فاکتور 13 که بیماری آنان براساس مطالعات خانوادگی، علائم بالینی و تست حلالیت اوره در سازمان انتقال خون مرکز زاهدان تائید شده بود اخذ گردید.

به منظور جداسازی DNA، دو میلی‌لیتر خون از هر یک از بیماران در لوله حاوی ضد انعقاد EDTA جمع آوری شد. DNA ژنومی توسط کیت (VIOGENE.USA) از گلبول‌های سفید استخراج و به منظورتعیین کیفیت DNA استخراج شده، نمونه‌ها توسط بیوفتومتر eppendorf (ساخت کشور آلمان) تعیین گشته و هم‌چنین نمونه بر روی ژل آگارز 1 درصد الکتروفورز شد تا از انسجام نمونه DNA اطمینان حاصل شود.

DNA جدا شده به کمک پرایمرهای forwardو reverse و با استفاده از روش PCR(به صورت 5 دقیقه حرارت 95 درجه، 30 ثانیه حرارت 95 درجه، 30 ثانیه حرارت 56 درجه، 30 ثانیه حرارت 70 درجه و در نهایت 5 دقیقه حرارت 70 درجه) توسط دستگاه ترموسایکلر(کمپانی SensoQuest آلمان) تکثیر گردید(جدول 1).

جدول 1. شرایط PCR و پرایمر مورد استفاده در مطالعه

پلی مورفیسم	پرایمر	محصول PCR (جفت باز)	منبع	آنزیم محدود کننده
TAFI Thr 325Ile	Forward: 5′-TGC TTC CAG TCT CTA GTA GC-3′ Reverse: 5′-CAG TTG TAT TAC ATG TGA CC-3′	216	11	SpeI

پس از انجام PCR، محصول تکثیر یافته، بر روی ژل آگارز 2 درصد، الکتروفورز شده و در زیر دستگاه Gel documentation (ساخت کشورآلمان) تحت نور UVبررسی گردید. پس از حصول اطمینان از صحت محصول PCR، قطعه تکثیر یافته، طبق دستور العمل شرکت سازنده به مدت 3 ساعت تحت تاثیر آنزیم اختصاصی(SpeI) (Fermentas Life Sciences York, UK,) قرار گرفته و از نظر وجود جهش شایع TAFI Thr 325Ile مورد بررسی قرار گرفت.

در افراد فاقد موتاسیون، پس از اثر آنزیم محصول216 جفت بازی اولیه بدون برش باقی می‌ماند، در افراد هموزیگوت به قطعات –216، 166 و 50 و در افراد هتروزیگوت برای موتاسیون به قطعات –166و 50 جفت بازی تبدیل می شود.

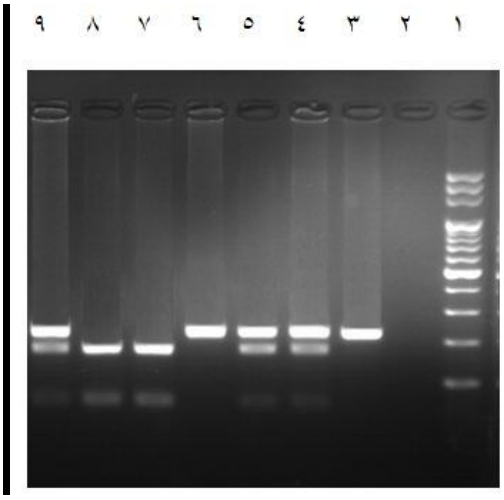
در نهایت تمامی داده‌ها به وسیله نرم افزار SPSS نسخه 13 و با استفاده از آزمون آماری t- test independent مورد آنالیز آماری قرار گرفتند. نتایج برای متغیرهای کمی به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده و نتایج کمتر از 0/05 از نظر آماری معنی دار در نظر گرفته شدند. ارتباط بین پلی مورفیسم ژن TAFI Thr 325Ile و خون‌ریزی مغزی با استفاده از رگرسیون لجستیک محاسبه شده و به صورت نسبت شانس(OR) با سطح اطمینان (CI) 95 درصد بیان شد.

یافته‌ها

میانگین سن بیماران در گروه مورد 2/5 ± 24 سال و میانگین سن بیماران در گروه شاهد3 ± 22 سال بود و 44 درصد گروه مورد زن و 56 درصد مرد و در گروه شاهد 45 درصد زن و 55 درصد آنان مرد بودند. تست حلالیت در محیط مونوکلرواستیک اسید 1 درصد در هر دو گروه از بیماران غیر طبیعی بود که نشان دهنده کمبود شدید فاکتور 13 در این افراد بود.

بررسی بالینی بیماران نشان داد که 83 بیماران دچار خون‌ریزی از بند ناف شده‌اند. هم‌چنین هماتوم در 84 درصد و اکیموز در82 درصد بیماران مشاهده شد. خون‌ریزی از بینی(14درصد)، خون‌ریزی پس از ختنه(23درصد) و تاخیر در التیام زخم(8 درصد) از دیگر علائم بالینی مشاهده شده در این بیماران می‌باشد.

بررسی آماری مشخص کرد که ارتباط قوی بین پلی مورفیسم ژن TAFI Thr325Ile در شکل هموزیگوت با وقوع خون‌ریزی مغزی در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور 13 وجود دارد(OR 18/9 ، CI%95 3/8 to 95/1) اما شکل هتروزیگوت این پلی مورفیسم ارتباط معنی داری با خون‌ریزی مغزی ندارد(p>0/05).



شکل 1. محصول PCR پلی مورفیسم ژن TAFI Thr 325Ile در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور 13
1-مارکر 100 جفت بازی

2- کنترل منفی
3- محصول PCR که تحت تاثیر آنزیم قرار نگرفته است
4، 5 و 9- سه بیمار با موتاسیون هتروزیگوت برای ژن TAFI
6- بیمار فاقد موتاسیون برای ژن TAFI
7، 8- دو بیمار با موتاسیون هموزیگوت برای ژن TAFI

بررسی های ملکولی حاکی از این بود که 23 بیمار در گروه مورد دارای جهش TAFI Thr (+1040 C>T 325Ile) به صورت هموزیگوت بودند این در حالی بود که در گروه شاهد تنها 6 بیمار دارای جهش به شکل هموزیگوت بودند(جدول 2).

جدول 2. درصد نسبی موتاسیون ژن TAFI Thr 325Ileدربیماران مبتلا به کمبود فاکتور 13

	هموزیگوت	هتروزیگوت	بدون جهش	مجموع
گروه مورد	67/6درصد	26/5درصد	5/9درصد	100درصد
گروه شاهد	16/7درصد	44/4درصد	38/9درصد	100درصد
p.value	0/05>	0/05>	0/05>	-

بررسی آماری نشان داد که پلی مورفیسم ژن TAFI Thr 325Ile در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور 13 احتمال وقوع خون‌ریزی مغزی را حدود 20 برابر افزایش می‌دهد (OR 18/9 ، CI%95 3/8 to 95/1).

بحث

نتایج مطالعه موردی-شاهدی حاضر حاکی از آن است که بیش از 67 درصد بیماران گروه مورد دارای جهش TAFI Thr 325Ile) +1040 C>T) بودند که در مقایسه با گروه شاهد(16/7 درصد) دارای اختلاف معنی دار بود (P<0/05). بررسی آماری حاکی از این است که پلی مورفیسم ژن TAFI Thr 325Ile احتمال وقوع خون‌ریزی مغزی را در بیماران مبتلا به کمبود شدید فاکتور سیزده حدود 20 برابر افزایش می‌دهد(OR 18/9 ، CI%95 3/8 to 95/1).

هم‌چنین بررسی ما نشان می‌دهد که 26/5 درصد از بیماران گروه مورد به صورت هتروزیگوت دارای این جهش می‌باشند این در حالی است که در گروه شاهد 44/4 درصد بیماران این شکل جهش را داشته که این اختلاف نیز از لحاظ آماری معنی دار می‌باشد(p<0/05). TAFI یا پروکربوکسی پپتیداز B توسط سلول‌های کبدی تولید شده و ژن آن بر روی جایگاه کروموزومی 13q14 قرار داشته و دارای 11 اگزون می‌باشد. سطح این پروتئین توسط پلی مورفیسم‌هایی که در ناحیه پروموتور و ناحیه ترجمه نشده 3'(3UTR) قرار دارند،تغییر می‌کند. هر چند نیمه عمر پلاسمایی پروتئین TAFI در حدود 8 ساعت می‌باشد برخی پلی مورفیسم‌ها موجب افزایش نیمه عمر این پروتئین شده و موجب افزایش مهار سیستم فیبرینولیتیک می‌گردد. به طور کلی از لحاظ تئوری هر یک از اختلالات ژنتیکی این پروتئین که موجب افزایش سطح پلاسمایی پروتئین آن و هم‌چنین نیمه عمر آن گردد، موجب تشدید عوارض ترومبوتیک می‌گردد. با این وجود نقش TAFI در سیستم انعقاد بدن بسیار پیچیده می‌باشد چرا که از یک طرف این پروتئین توسط پلاسمین و ترومبین(به کمک ترومبومدولین) فعال شده و فعالیت ضد سیستم فیبرینولیتک خود را اعمال می‌کند. در حالی که از سویی دیگر ارتباط بین TAFI و پروتئین C فعال کاملا اثبات شده بوده و منجر به افزایش فعالیت پروتئین C گشته، موجب تشدید اثر ضد انعقادی و پروفیبرینولیتیک می‌گردد. بنابراین اختلالات احتمالی در این پروتئین هم می‌تواند موجب تشدید عوارض ترومبوتیک گردد و هم می‌تواند موجب بروز عوارض خون‌ریزی گردد. علاوه بر فعالیت TAFI در سیستم انعقاد خون، این پروتئین دارای فعالیت‌های قابل ملاحظه دیگری مانند تنظیم فشار

خون و نیز پاسخ‌های التهابی و التیام و ترمیم زخم نیز می‌باشد.

Thr325Ile یکی از پلی مورفیسم‌های شایع ژن TAFI می‌باشد که ارتباط آن با سکته‌های مغزی به اثبات رسیده است اما در مطالعه‌ای که توسط سرهات توکگوز و همکاران انجام شد هیچ‌گونه ارتباطی بین پلی مورفیسم ژن Thr325Ile و سکته مغزی یافت نشد(10).

در مطالعه‌ای که توسط دلورس تاسیس و همکاران در سال 2009 صورت گرفت پلی مورفیسم ژن TAFI Thr 325Ile به عنوان مارکری جهت وقوع سندرم کرونری حاد پیشنهاد شد.

هم‌چنین در مطالعه‌ای الکساندر رینر و همکاران ار تباط بین چندین پلی مورفیسم ژن فاکتور 13 و هم‌چنین پلی مورفیسم ژن PAI-1 با وقوع سکته خون‌ریزی دهنده مغزی در زنان سفید پوست را مورد بررسی قرار دادند و در نهایت مشخص گشت که پلی مورفیسم‌های مختلف در ژن فاکتور سیزده از قبیل Tyr204/Phe204و Leu564/Leu564 با وقوع خون‌ریزی مغزی در ارتباط بوده و توارث همزمان آلل Phe204 و ژنوتیپ Leu564/Leu564 در همراهی با ژنوتیپ PAI-1 5G/5G حدود 20 برابر احتمال وقوع سکته خون‌ریزی دهنده مغزی را افزایش می‌دهد.

در مطالعه‌ای دیگر که توسط کوزین و همکاران صورت گرفت ارتباط قوی بین پلی مورفیسم ژن C>T 1040+ژن TAFI و سکته مغزی مشاهده شد در حالی که هیچ گونه ارتباطی بین پلی مورفیسم ژن G> A 505+ و وقوع سکته مغزی مشاهده نشد.

با این وجود ارتباط بین سطح سرمی TAFI که اغلب ناشی از جهش‌هایی در ژن این پروتئین می‌باشد با بسیاری از بیماری‌ها هم‌چون ترومبوز شریانی، انفارکتوس قلبی، بیماری‌های قلبی عروقی و سکته‌های ایسکمیک مورد بررسی قرار گرفته و افزایش سطح سرمی TAFI و در نتیجه کاهش عملکرد سیستم فیبرینولیتیک را عامل ایجاد سکته ایسکمیک دانسته‌اند. با این وجود تاکنون مطالعه‌ای در مورد ارتباط بین پلی مورفیسم ژن TAFI Thr325Ile و خون‌ریزی مغزی صورت نگرفته که مطالعه حاضر با بررسی این موضوع ارتباط قوی بین خون‌ریزی مغزی و پلی مورفیسم Thr325Ile را نشان داد (CI%95 3/8 to 95/1 ، OR 18/9).که این موضوع به خصوص در پیش بینی بروز خون‌ریزی مغزی در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور13 از اهمیت خاصی برخوردار می‌باشد.

نتیجه‌گیری

در بیماران مبتلا به کمبود شدید فاکتور 13 توارث پلی مورفیسم ژن TAFI Thr325Ile احتمال خون‌ریزی مغزی را حدود 20 برابر افزایش می‌دهد و با توجه به شیوع بالای این پلی مورفیسم در بیماران مبتلا به خون‌ریزی مغزی(89 درصد) پیشنهاد می‌شود به عنوان یک فاکتور پیش آگهی دهنده مورد استفاده قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق حاصل پایان نامه، کارشناسی ارشد با عنوان بررسی ارتباط بین پلی مورفیسم ژن‌های TAFI, TPA و MMP-9 و خون‌ریزی مغزی در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور 13 می‌باشد.

نویسندگان مقاله برخود لازم می‌دانند تا از همکاری معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تهران به دلیل حمایت مالی این پروژه با شماره طرح 19213-31-4-91 و هم‌چنین از همکاری کارکنان بخش هموفیلی بیمارستان علی اصغر در اجرای این طرح تحقیقاتی تشکر و قدردانی نمایند.

منابع

1. Eshghi P, Cohan N, Naderi M, Karimi M. Factor XIII deficiency: a review of literature. Iranian Journal of Blood and Cancer. 2010;4(2):85-91.

2. Ariëns RA, Lai T-S, Weisel JW, Greenberg CS, Grant PJ. Role of factor XIII in fibrin clot formation and effects of genetic polymorphisms. Blood. 2002;100(3):743-54.

3. Anwar R, Miloszewski KJ. Factor XIII deficiency. British journal of haematology. 1999;107(3):468-84.
4. Hsieh L, Nugent D. Factor XIII deficiency. Haemophilia : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2008;14(6):1190-200.
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 : the official journal of the World Federation of Hemophilia. 2013;19(2):e90-2.
6. Karimi M, Bereczky Z, Cohan N, Muszbek L. Factor XIII Deficiency. Seminars in thrombosis and hemostasis. 2009;35(4):426-38.
7. Mosnier LO, Bouma BN. Regulation of fibrinolysis by thrombin activatable fibrinolysis inhibitor, an unstable carboxypeptidase B that unites the pathways of coagulation and fibrinolysis. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 2006;26(11):2445-53.
8. Naderi M, Eshghi P, Dorgalaleh A, Tabibian S, editors. Clinical manifestations of rare bleeding disorders in South East of Iran. HAEMOPHILIA; 2013: WILEY-BLACKWELL 111 RIVER ST, HOBOKEN 07030-5774, NJ USA.
9. Naderi M, Eshghi P, Karimi M, Alizadeh S, Dorgalaleh A, editors. Prophylactic Program in fxiii Deficient Patients From Iran. BLOOD; 2012: AMER SOC HEMATOLOGY 2021 L ST NW, SUITE 900, WASHINGTON, DC 20036 USA.
10. Willemse JL, Hendriks DF. A role for procarboxypepidase U (TAFI) in thrombosis. Frontiers in bioscience : a journal and virtual library. 2007;12:1973-87.
11. Trinh CH, Sh Elsayed W, 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. British journal of haematology. 2008;140(5):581-4.
12. Tamaddon GH, Kazemi A, Rastegar G, Alla F, Hejazi S. Molecular Basis of Inherited Factor XIII- A Deficiency among Patients from Sistan – Baluchestan. Zahedan Journal Of Research In Medical Sciences . 2010;11(4):19-24.
13. Tokgoz S, Zamani AG, Durakbasi-Dursun HG, Yilmaz O, Ilhan N, Demirel S, et al. TAFI gene polymorphisms in patients with cerebral venous thrombosis. Acta neurologica Belgica. 2013;113(3):291-7.
14. Tassies D, Roque M, Monteagudo J, Martorell T, Sionis A, Arzamendi D, et al. Thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor genetic polymorphisms as markers of the type of acute coronary syndrome. Thrombosis research. 2009;124(5):614-8.
15. 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; a journal of cerebral circulation. 2001;32(11):2580-6.