

شیوع، تشخیص آزمایشگاهی و درمان کمبود فاکتور سیزده در ایران

* **اکبر درگلاله:** گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول). dorgalaleha@gmail.com
سمیرا اسماعیلی ریکنده: گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. samiraesamil@yahoo.com
شادی طیبیان: گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. sh.tabibian@gmail.com
بیژن ورمقانی: گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران. bijan_varmaghani@yahoo.com
محمود شمسی: گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران و گروه علوم آزمایشگاهی، دانشکده علوم پزشکی بابل، بابل، ایران. mahmoodsams@yahoo.com
بهناز توسلی: گروه هماتولوژی و بانک خون، دانشکده پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. behnaztavasoli@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۵/۵/۱۷

تاریخ دریافت: ۹۴/۱۲/۱۵

چکیده

زمینه و هدف: کمبود فاکتور سیزده یک اختلال خونریزی‌دهنده نادر بوده که شیوع آن در حدود ۱ در ۲ میلیون نفر در جمعیت سراسر جهان می‌باشد. در ایران به دلیل میزان بالای ازدواج‌های فامیلی، تقریباً ۴۷۳ نفر مبتلا به کمبود فاکتور سیزده وجود دارند. شیوع کمبود فاکتور سیزده در ایران در حدود ۱۲ برابر بالاتر از شیوع جهانی آن در سراسر جهان برآورد شده است. این مطالعه، به بررسی جامع در ابعاد مختلف کمبود فاکتور سیزده در ایران پرداخته است.

روش کار: با استفاده از کلیدواژه‌های مناسب از قبیل کمبود فاکتور سیزده (Factor XIII deficiency)، کمبود فاکتور سیزده در ایران (Factor XIII deficiency in Iran)، اختلالات خونریزی‌دهنده نادر در ایران (Rare Bleeding Disorders in Iran) و اختلالات خونریزی‌دهنده ارثی (Inherited bleeding disorders in Iran) در پایگاه‌های اطلاعاتی Google scholar، Iranmedex، SID، MEDLINE، در دسترس قرار گرفت. مطالعه جهت انجام شد. در نهایت ۱۸ مقاله جهت مطالعه حاضر انتخاب شدند.

یافته‌ها: توزیع این بیماری در مناطق مختلف ایران نشان می‌دهد که استان سیستان و بلوچستان نه تنها بیشترین تعداد بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده را در ایران دارد، بلکه بالاترین میزان بروز جهانی این بیماری نیز در این منطقه گزارش شده است. در بیماران ایرانی، خونریزی از بند ناف، هماتوم و خونریزی طولانی از زخم شایع‌ترین تظاهرات بالینی هستند. چندین جهش بیماری‌زا در بیماران ایرانی مبتلا به کمبود فاکتور سیزده وجود دارند که Tmp187Arg شایع‌ترین جهش شناخته‌شده در ایران می‌باشد. به‌طور مرسوم، درمان بیماران دارای کمبود فاکتور سیزده در ایران تنها بر پایه تجویز پلاسمای منجمد تازه یا کرایوپرسیپیت استوار بود تا اینکه در سال ۲۰۰۹ کنسانتره فاکتور سیزده برای درمان بیماران در دسترس قرار گرفت. مطالعات مختلفی اثربخشی و ایمنی رژیم‌های پیشگیری‌کننده را در موقعیت‌های مختلف با یافته‌های ارزشمند ارزیابی کرده‌اند.

نتیجه‌گیری: اگرچه تمرکز این مطالعه در ایران بوده، بینش قابل توجهی را در کمبود فاکتور سیزده ارائه می‌دهد که می‌تواند کاربرد گسترده‌تری در راستای بهبود درمان و کیفیت زندگی تمام بیماران مبتلا داشته باشد.

کلیدواژه‌ها: کمبود فاکتور سیزده، شیوع، تشخیص، ایران

مقدمه

تشکیل شود، اما به دلیل ضعف اتصالات عرضی بین رشته‌های فیبرینی، پس از ۲۴ تا ۴۸ ساعت شروع به تجزیه شدن کرده و منجر به رخدادهای خونریزی‌دهنده متعاقب آن می‌شود (۱ و ۲). فاکتور سیزده پلاسمایی موجود در گردش خون یک تترامر می‌باشد که از دو زیر واحد A (FXIII-A) و دو زیر واحد B (FXIII-B) تشکیل شده است. کمبود فاکتور سیزده ابتدا توسط Duckert در سال ۱۹۶۰ شناخته شد. یک اختلال خونریزی‌دهنده نادر اتوزومال مغلوب با تمایل به خونریزی شدید بوده و بروز آن در حدود ۱ در ۲

فاکتور سیزده ترانس گلوتامیناز پلاسمایی بوده که اتصالات عرضی مونومر فیبرین را به پلیمرهای فیبرین بسیار سازمان یافته و پایدار کاتالیز می‌کند. به علاوه، فاکتور سیزده باعث اتصالات کووالانسی $\alpha 2$ انتی پلاسمین، فیبرونکتین و کلاژن متصل به لخته فیبرینی شده و یک محیط مؤثر برای بهبود زخم فراهم می‌کند. این تعامل فیبرین-فیبرونکتین برای حفظ حاملگی طبیعی نیز ضروری است. در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده، لخته فیبرینی ممکن است به‌طور معمول

برای ارزیابی دقیق‌تر، تشخیص مولکولی جهش‌های رخ داده در ژن کدکننده FXIII-A و FXIII-B فاکتور سیزده توصیه می‌شود (۵ و ۷).

هیچ اطلاعات دقیقی از میزان شیوع این اختلال در مناطق جغرافیایی مختلف وجود ندارد و بروز کمبود فاکتور سیزده در جمعیت با میزان بالای ازدواج فامیلی مانند ایران بسیار بالاتر می‌باشد. مطالعات زیادی بر روی بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده در نقاط مختلف ایران انجام شده است. در این مطالعه، هدف بررسی جنبه‌های مختلف کمبود فاکتور سیزده در ایران، با ارزیابی اطلاعات منتشر شده گذشته می‌باشد.

روش کار

جهت انجام مطالعه مروری حاضر، تمامی یافته‌های موجود در مورد شیوع، علائم بالینی و بررسی‌های مولکولی کمبود فاکتور سیزده در ایران از مقالات مناسب استخراج گردید. جهت یافتن مقالات انگلیسی مربوط از پایگاه‌های اطلاعاتی MEDLINE، Web of Science، و Google scholar استخراج شد. مقالات فارسی مربوطه نیز از Scientific Information Database (SID) به دست آمد. برای به دست آوردن تمامی مطالعات مربوطه از کلیدواژه‌های مناسب از جمله کمبود فاکتور سیزده (Factor XIII deficiency)، کمبود فاکتور سیزده در ایران (Factor XIII deficiency in Iran)، اختلالات خونریزی دهنده نادر در ایران (Rare Bleeding Disorders in Iran) و اختلالات خونریزی دهنده ارثی (Inherited bleeding disorders in Iran) استفاده شد. برای جلوگیری از دست رفتن هرگونه اطلاعاتی در هنگام جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی هیچ‌گونه محدودیتی در نظر گرفته نشد و کلیدواژه‌ها به شکل جدا و در ترکیب با هم مورد جستجو قرار گرفت.

یافته‌ها

پس از جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی مربوطه، ۵۸ مقاله یافت شد که ۱۲ مقاله فاقد اطلاعات قابل گزارش در مورد کمبود فاکتور سیزده بود. ۵ مقاله دارای داده‌هایی با دو بار گزارش بود و یا

میلیون نفر در جمعیت می‌باشد. کمبود فاکتور سیزده می‌تواند به دلیل جهش در هر دو ژن زیر واحد A و B ایجاد شود. کمبود فاکتور سیزده ارثی معمولاً به دلیل جهش در ژن FXIII-A رخ می‌دهد. این زیر واحد در مونوسیت‌ها و مگاکاریوسیت‌ها سنتز شده، در حالی که FXIII-B در سلول‌های کبدی تولید می‌شود (۳ و ۴). بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده شدید معمولاً کمتر از ۱٪ از سطح فاکتور سیزده پلاسمایی را دارند و بنابراین در معرض خطر بالقوه بالایی از خونریزی قرار دارند. تظاهرات بالینی این بیماری‌ها شامل تأخیر در بهبود زخم، سقط مکرر جنین، خونریزی از بافت نرم و یا زیر جلدی و خونریزی خود به خودی داخل جمجمه‌ای (ICH-Intracranial Hemorrhage) می‌باشند و خونریزی خود به خودی داخل جمجمه‌ای علت اصلی مرگ و میر در بیماران مبتلا به این بیماری می‌باشد (۵ و ۶).

در کمبود فاکتور سیزده آزمایش‌های انعقادی معمول آزمایشگاهی مانند زمان خونریزی (Bleeding Time-BT)، زمان ترومبوپلاستین نسبی فعال شده (Activated Partial Thromboplastin Time -APTT)، زمان پروترومبین (Prothrombin Time-PT)، زمان ترومبین (Thrombin Time-TT) و شمارش پلاکت‌ها همه طبیعی هستند؛ بنابراین، تشخیص زودرس این بیماری در بیماران، به‌ویژه در کشورهای در حال توسعه، اغلب بر اساس آزمون غربالگری حلالیت لخته بوده که در این روش پلاسمای بیماران با ترومبین (با یا بدون کلسیم) انکوبه شده و سپس لخته تشکیل شده در اوره ۵ مولار بر لیتر، مونوکلرواستیک اسید ۱٪ و یا اسید استیک ۲٪ معلق می‌شود. در حضور مقدار طبیعی فاکتور سیزده، لخته به مدت ۲۴ ساعت پایدار است، در حالی که در صورت عدم وجود این فاکتور، لخته در عرض چند دقیقه تا چند ساعت از بین خواهد رفت. برای تأیید کمبود فاکتور سیزده، ارزیابی آنتی‌ژن فاکتور سیزده به وسیله روش الایزا آنزیم و یا فعالیت آن با روش‌های عملکردی، مرحله بعدی برای تشخیص این بیماری می‌باشد.

جنوب شرق، شمال شرق و استان های جنوبی انجام شده و در مجموع ۳۷۶ بیمار در این مناطق گزارش شده است (شکل ۱) (۹-۱۲).

علاوه بر این، در مطالعه انجام شده توسط پیوندی و همکاران، ۱۰ نفر غیرخویشاوند و مبتلا به کمبود فاکتور سیزده توصیف شدند، اما نژاد آن ها مشخص نشده است (۱۳). به دلیل فقدان مطالعه جامع، شیوع کلی این اختلال خونریزی دهنده نادر اتوزومال مغلوب در ایران مشخص نشده است. با این حال، با توجه به گزارش های اخیر از انجمن هموفیلی ایران و مقالات منتشر شده، همان طور که قبلاً بیان شد، ۴۷۳ بیمار در حال حاضر شناسایی شده اند که نشان می دهد شیوع این اختلال در حدود یک نفر در هر ۱۶۰۰۰۰ نفر در ایران می باشد که ۱۲ برابر بیشتر از بروز این اختلال در سراسر جهان (۱) در هر ۲ میلیون) است. بر پایه این اطلاعات به دست آمده از ۴۷۳ بیمار، استان سیستان و بلوچستان در جنوب شرقی ایران (با ۳۵۲ بیمار و شیوع تقریبی ۱ در ۷۷۰۰ نفر) بیشترین فراوانی کمبود فاکتور سیزده را در ایران دارد و همچنین به دلیل تعداد بالای بیماران، بیشترین شیوع کمبود فاکتور سیزده را در کل جهان دارا است (۹ و ۱۰). در میان شهرستان های مختلف استان سیستان و بلوچستان، شهرستان خاش بیشترین تعداد مبتلایان را داشته (حدود ۴۴٪ از بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده استان) و به عنوان یک نقطه داغ برای این اختلال محسوب می شود (۹). با در نظر گرفتن نژاد افراد مبتلا، اکثر بیماران بلوچ بودند (۹). مورد بسیار نادر از ترکیب کمبود فاکتور سیزده و هفت در جنوب شرقی ایران گزارش شده است (۱۴).

تشخیص کمبود فاکتور سیزده در ایران

تشخیص کمبود فاکتور سیزده در بیماران ایرانی به لحاظ تاریخی بر اساس تظاهرات بالینی، سابقه خانوادگی و آزمایش های انعقادی معمول از جمله آزمایش زمان خونروی، PT، aPTT، شمارش پلاکت و همچنین آزمایش حلالیت لخته در اوره ۵ مولار بر لیتر، مونوکلرواستیک اسید ۱٪ و یا اسید

داده ها با مطالعات دیگر همپوشانی زیادی داشت. پس از بررسی دقیق محتوای مقالات باقی مانده، ۱۸ مقاله جهت مقاله مروری حاضر انتخاب شدند.

شیوع کمبود فاکتور سیزده در ایران

ایران، در غرب آسیا با مساحت ۱۶۴۸۱۹۵ کیلومتر و جمعیت حدود ۷۶ میلیون قرار گرفته است که به ترتیب دومین و هجدهمین کشور پرجمعیت در خاورمیانه و جهان می باشد (۸). ایران همچنین یک کشور در حال توسعه با میزان بالای ازدواج فامیلی می باشد و بنابراین دارای تعداد قابل توجهی از بیماران مبتلا به اختلالات خونریزی دهنده نادر (-Rare Bleeding Disorder RBDs) می باشد (۴). شیوع کمبود فاکتور سیزده در ایران حدود ۱۲ برابر بیشتر از فراوانی آن در سایر نقاط جهان بوده و جنوب شرقی ایران بالاترین شیوع کمبود فاکتور سیزده را در سراسر جهان نشان می دهد (۹). در سال های گذشته تعداد دقیق بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده در ایران به دلیل منابع مالی محدود، ابزارهای تشخیصی محدود و فقدان اطلاعات خانوادگی برآورد نشده است. علاوه بر این، کمبود اطلاعات در مورد جنبه های مختلف این اختلال وجود داشته است. به تازگی وزارت بهداشت و درمان ایران انجمن ملی اختلالات خونریزی دهنده را در کشور تأسیس کرده است. اگرچه این برنامه هنوز در مرحله ابتدایی خود قرار دارد، ولی می تواند چندین خلأ موجود در زمینه بیماری های خونریزی دهنده ارثی را پر کند.

در گزارش انجمن هموفیلی ایران (Iranian Hemophilia Society-IHS) که در سال ۲۰۱۳ منتشر شد، در مجموع ۱۹۹ بیمار مبتلا به کمبود فاکتور سیزده توصیف شده است (۱۰). با این حال، تعداد بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده در این گزارش به احتمال زیاد کمتر از مقدار واقعی گزارش شده، چنانچه یک روند صعودی در تعداد بیماران مبتلا از سال ۲۰۱۳ تا ۲۰۱۴ وجود دارد و تعداد بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده در سال ۲۰۱۴، ۴۷۳ گزارش شده است. اکثر مطالعات در مورد کمبود فاکتور سیزده در ایران در

باز طول دارد که شامل ۱۵ آگزون می‌باشد. ژن FXIII-B ۲۸ کیلو باز طول داشته و ۱۲ آگزون دارد و بروی کروموزوم ۱ (32-1q31) قرار دارد. جهش‌های مختلفی در ژن‌های کد کننده FXIII-A یا FXIII-B به‌عنوان عامل ایجادکننده کمبود فاکتور سیزده در نظر گرفته می‌شوند. این جهش‌ها به‌طور معمول در FXIII-A رخ داده و با یک فنوتیپ بالینی شدید همراه می‌باشند (۶). جهش‌های بدمعنی شایع‌ترین نوع بوده و حدود ۵۰٪ از تمام جهش‌های گزارش شده را شامل می‌شوند. انواع دیگر جهش‌ها از جمله جهش‌های تغییر قالب، جایگزینی و جهش‌های بدمعنی نیز گزارش شده است، اما این جهش‌ها شیوع پایین‌تری دارند (۵). همه مطالعات بررسی شده در این زمینه واجد جهش‌های FXIII-A بودند و تاکنون هیچ جهشی در FXIII-B در بیماران ایرانی گزارش نشده است. بسیاری از مطالعات مولکولی بر روی بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده در جمعیت ایرانی بروی بیماران استان سیستان و بلوچستان صورت گرفته است که درصد زیادی از مبتلایان ایرانی را تشکیل می‌دهند. مطالعات پیشین جهش‌های مختلفی را در بیماران ایرانی مبتلا به کمبود فاکتور سیزده نشان می‌دهند که در جدول ۱ خلاصه شده است.

جهش c559T > C

جهش c559T > C در آگزون ۴ FXIII-A قرار داشته و منجر به جایگزینی تریپتوفان توسط آرژنین در باقی‌مانده آمینواسید ۱۸۷ (Trp187Arg) می‌شود. در FXIII-A در نزدیک سطح پروتئین بین دومین هسته کاتالیتیکی (Catalytic core domain) و دومین β -ساندویچ (β -sandwich domain) قرار گرفته است (۲۱). در فرم طبیعی FXIII-A، Trp187 یک حفره پایدار بین دومین هسته کاتالیتیکی و β -ساندویچ را تشکیل می‌دهد. جایگزینی آرژنین در این موقعیت باعث ایجاد برهمکنش‌های استری آرژنین با زنجیره‌های جانبی شده و حفره آبگریز بین هسته کاتالیتیکی و دومین β -ساندویچ را تشکیل می‌دهد. این بازآرایی ممکن است در

استیک ۲٪ می‌باشد (۵). اخیراً، برخی از مراکز هموفیلی آزمایش حلالیت لخته خود را بهبود بخشیده‌اند و استفاده آزمایش حلالیت لخته اصلاح شده برای تأیید کمبود فاکتور سیزده شدید (کمتر از ۱٪) استفاده می‌کنند (۱۵). به دلیل هزینه‌های بالای سنجش فعالیت فاکتور سیزده، این آزمایش تأییدی با وجود توصیه‌های متخصصین به ندرت در ایران به کار گرفته می‌شود. در یک مطالعه انجام شده توسط عشقی و همکاران تنها ۱۳ مورد مشکوک به کمبود فاکتور سیزده در جنوب شرقی ایران بین سال‌های ۲۰۰۱ تا ۲۰۰۴ به‌وسیله‌ی روش کمی (Pentapharm Ltd, Basel Pefakit (Switzerland) تأیید شده بودند (۱۶). با این حال، این مطالعه یک مطالعه مقطعی بود و روش کمی تشخیص فاکتور سیزده به‌طور معمول یک آزمایش تأییدی انجام شده در ایران نیست.

طیف ژنتیکی و مولکولی کمبود فاکتور

سیزده در ایران

در ایران، آزمایش ژنتیک به‌طور معمول برای تشخیص کمبود فاکتور سیزده در دسترس نیست. پیش از این، چندین مطالعه جهش شایع ایجادکننده کمبود فاکتور سیزده در جمعیت ایرانی را شناسایی کرده‌اند. بررسی مولکولی فاکتور سیزده برای اولین بار توسط پیوندی و همکاران در سال ۲۰۰۴ در ۱۰ خانواده ایرانی غیرخویشاوند با نژاد نامشخص انجام شد (۱۳). مطالعه مولکولی قابل توجه دیگر بر روی ۲۰ بیمار مبتلا به کمبود فاکتور سیزده در جنوب شرقی ایران انجام شد و یک جهش منحصر به فرد را در ۲۰ بیمار مبتلا نشان داد (۱۷). نتیجه این یافته ایجاد روشی برای تشخیص مولکولی بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده در جنوب شرقی ایران بود که منجر به شناسایی جهش Trp187Arg در تعداد زیادی از بیماران در این منطقه شد (۲۱-۱۸). یکی دیگر از جهش‌های شایع گزارش شده در بیماران ایرانی Arg77His می‌باشد که در ۵ نفر از ۱۰ بیمار مبتلا به کمبود فاکتور سیزده مشاهده شده است (۱۳ و ۲۲). ژن کد کننده FXIII-A بر روی کروموزوم ۶ (6p24-24) قرار داشته و ۱۶۰ کیلو

جدول ۱- جهش‌های مختلف گزارش شده در مطالعات قبلی در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده ایرانی

نویسندگان (رفرنانس)	سال چاپ	تعداد بیماران	نژاد افراد مطالعه شده	جهش‌های بررسی و مطالعه شده	شیوع (%)	حالت وراثت
پیوندی و همکاران ۱۳	۲۰۰۴	۱۰ بیمار غیر خویشاوند	گزارش نشده	c320G > A (Arg77His)	۵۰	هموزیگوت
				c868C > T (Arg260Cys)	۱۰	هموزیگوت
				c869G > A (Arg260His)	۱۰	هموزیگوت
				c1236G > T (Arg382Ser)	۱۰	هموزیگوت
				c689delA (Glu200fsX6)	۱۰	هموزیگوت
				c2066delC (Ile659fsX13)	۲۰	هموزیگوت
Trih ^a و همکاران ۱۸	۲۰۰۸	۲۰ خانواده از ۱۶ خانواده غیر خویشاوند	جنوب شرقی ایران	c559T > C (Trp187Arg)	۱۰	هموزیگوت
تمدن و همکاران ۲۰	۲۰۱۰	۰ بیمار غیر خویشاوند	جنوب شرقی ایران	c559T > C (Trp187Arg)	۱۷۴ ^b (۹۶٫۶)	هموزیگوت
میری مقدم و همکاران ۲۱	۲۰۱۴	۱۸۰	جنوب شرقی ایران	c559T > C (Trp187Arg)	۱۹۰ (۱۰۰)	هموزیگوت
درگلاله و همکاران ۱۹	۲۰۱۴	۱۹۰	جنوب شرقی ایران	c559T > C (Trp187Arg)		

^a افراد مورد مطالعه در منابع (۱۸ و ۲۰) ممکن است همپوشانی‌هایی داشته باشند، که انتظار می‌رود کمتر از ۱۰٪ باشند. ^b جهش در شش بیمار دیگر تعیین نشد.

در جمعیت ایرانی می‌باشد. این جهش در اگزون ۳ قرار داشته و منجر به جایگزینی Arg77His در دومین β-ساندویچ می‌شود (۲۲). در مطالعه اخیر پیوندی و همکارانش، ۵ از ۱۰ نفر از والدین غیر خویشاوند به فرم هموزیگوت c320G > A بودند (۱۳).

سایر جهش‌های گزارش شده

برخی از جهش‌های تک‌گیر نیز که در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده در ایران گزارش شده، شامل؛ c868C > T (اگزون ۶، کدکننده دومین مرکزی)، c869G < A (اگزون ۶، کدکننده دمین مرکزی) c1236G > T (اگزون ۹، کدکننده دمین مرکزی)، c689delA (اگزون ۵، کدکننده دمین مرکزی) و c2066delC (اگزون ۱۴، کدکننده دمین بشکه ۲) می‌باشند (۲۲ و ۱۳).

تظاهرات بالینی و تمایلات خونریزی دهنده در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده در بیماران ایرانی

کمبود فاکتور سیزده مسئول طیف وسیعی از علائم بالینی، شامل حملات خونریزی دهنده خفیف

بی‌ثباتی این ناحیه از FXIII-A نقش داشته باشد (۱۸ و ۲ ی ۲) با توجه به مطالعات قبلی c559T > C شایع‌ترین جهش در جنوب شرقی ایران می‌باشد (۲۲). در مطالعه اخیر نادری و همکاران بر روی ۱۹۰ بیمار مبتلا به کمبود فاکتور سیزده در جنوب شرقی ایران، جهش c559T > C تقریباً به‌طور انحصاری عامل ایجادکننده کمبود فاکتور سیزده بود. پیشنهاد شده که c559T > C عامل مستعدکننده خطر برای بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده در این جمعیت می‌باشد (۱۹). حضور یک جهش یکسان در خانواده‌های مختلف غیر خویشاوند مبتلا به کمبود فاکتور سیزده در جنوب شرقی ایران ممکن است نشان‌دهنده اصل و نسب مشترک و یا اثر بنیان‌گذار در این جمعیت باشد. بنابراین می‌توان انتظار داشت که بر پایه این جهش مکرر، روش غربالگری معمول برای تشخیص افراد حامل بیماری و تشخیص پیش از تولد ممکن است در این منطقه از ایران تأسیس شود (۱۸).

جهش c320G > A

c320G > A دومین جهش شایع گزارش شده

معنی داری بین آن‌ها مشاهده نشد (۲۵).

خونریزی داخل جمجمه‌ای

با توجه به این واقعیت که خونریزی داخل جمجمه‌ای مهم‌ترین عامل تهدیدکننده زندگی در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده می‌باشد، مطالعات متعددی به بررسی جنبه‌های مختلف این رویداد در جمعیت ایرانی پرداخته است. نادری و همکارانش الگوی خونریزی داخل جمجمه‌ای ۳۸ بیمار مبتلا به کمبود فاکتور سیزده را در استان فارس و همچنین استان سیستان و بلوچستان توصیف کردند. خونریزی داخل پارانشیم شایع‌ترین رخداد خونریزی داخل جمجمه‌ای می‌باشد. شایع‌ترین نواحی آناتومیک درگیر در بیماران مبتلا به خونریزی داخل جمجمه‌ای، داخل پارانشیم، لب گیجگاهی و پس سری (هر دو ۲۸٫۵٪) بود (۱۵). این نتایج به‌طور عمده در مطالعات اخیر نادری و همکارانش در مورد ۲۳ کودک بیمار و ۳۴ نفر دیگر در استان سیستان و بلوچستان تأیید شد (۲۶ و ۲۷). در سال ۲۰۱۳ مطالعه نادری و همکارانش بر روی ۳۸ بیمار مبتلا به خونریزی داخل جمجمه‌ای نشان داد که بیش از ۵۰٪ این بیماران عوارض عصبی بعد از خونریزی داخل جمجمه‌ای را تجربه می‌کنند که در این بین ناتوانی حرکتی شایع‌ترین عارضه می‌باشد (۱۵).

جدول ۳ جزئیات خونریزی سیستم عصبی مرکزی را در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده

تا تمایلات خونریزی دهنده شدید تهدیدکننده زندگی می‌باشد (۲۳). خونریزی از بند ناف (Umbilical Cord Bleeding-UCB) شایع‌ترین تظاهر بالینی کمبود فاکتور سیزده در بیماران ایرانی است. با توجه به مطالعات انجام شده، هماتوم، خونریزی طولانی از محل زخم و کبودی نیز اغلب در بیماران ایرانی مشاهده شده است (۷، ۱۷، ۱۹ و ۲۴). در مطالعه انجام شده در شمال شرقی ایران بر روی اختلالات انعقادی ارثی، اکیموز (۸۲٪) و خونریزی از بند ناف (۷۳٪) به‌عنوان شایع‌ترین علائم در ۱۱ بیمار مبتلا به کمبود فاکتور سیزده شناسایی شدند (۱۱). مطالعات انجام شده در مورد علائم بالینی در بیماران ایرانی مبتلا به کمبود فاکتور سیزده به‌طور خلاصه در جدول ۲ آورده شده است.

خونریزی از بند ناف

خونریزی از بند ناف به‌عنوان شایع‌ترین تظاهرات خونریزی دهنده مکرر در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده در ایران گزارش شده است (۹، ۱۷، ۱۹ و ۲۴). خونریزی از بند ناف به‌عنوان یکی از ویژگی‌های تشخیصی بسیار مهم در کمبود فاکتور سیزده در نظر گرفته می‌شود و چند روز پس از تولد رخ می‌دهد (۷). نادری و همکارانش مطالعه‌ای را به‌منظور بررسی ارتباط پلی مورفیسم Val34Leu ژن FXIII با خونریزی از بند ناف در این بیماران انجام دادند، اما ارتباط آماری

جدول ۲- علائم بالینی مختلف در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده در ایران

نویسندگان (فرانس)	سال چاپ	تعداد بیماران	منطقه مطالعه شده	شایع‌ترین علائم بالینی
لک و همکاران ۲۴	۲۰۰۳	۹۳	تهران a	UCB (۷۳٪)، هماتوم (۵۵٪) و خونریزی از دهان (۴۸٪)
عشقی و همکاران ۱۷	۲۰۰۴	۴۶	جنوب شرقی ایران	UCB (۸۳٪)، تاخیر در بهبود زخم (۶۳٪)، کبودی (۵۰٪) و هماتوم (۴۶٪)
نادری و همکاران ۹	۲۰۱۳	۲۰۵	جنوب شرقی ایران	UCB (۸۴٫۴٪)، هماتوم (۵۴٫۶٪) و تاخیر در بهبود زخم (۳۰٫۲٪)
منصوری طورقبه و همکاران ۱۱	۲۰۱۳	۱۱	جنوب شرقی ایران	اکیموز (۸۲٪)، UCB (۷۳٪) و هماتروزیس (۳۶٪)
درگلانه و همکاران ۱۱	۲۰۱۴	۱۹۰	جنوب شرقی ایران	UCB (۸۲٫۵٪)، هماتوم (۵۳٪) و تاخیر در بهبود زخم (۳۱٪)

اختصار: UCB، خونریزی از بند ناف.

جدول ۳- جزئیات خونریزی سیستم عصبی مرکزی در سه مطالعه در جنوب شرقی ایران

نویسندگان (رفرنس)	سال چاپ	تعداد بیماران	منطقه مطالعه شده	نوع خونریزی سیستم عصبی مرکزی	شایع ترین نقاط خونریزی داخل جمجمه‌ای
نادری و همکاران ۱۵	۲۰۱۳	۳۸	جنوب شرقی ایران	ICH: ۳۸ (۱۰۰٪) ECH: ۷ (۱۸,۴٪)	داخل پارانشیمال: ۳۵ (۹۲,۲٪) سخت‌شامه: ۲ (۵,۲٪) ایبدرمال: ۱ (۲,۶٪)
نادری و همکاران ۲۶	۲۰۱۴	۲۳	جنوب شرقی ایران	ICH: ۱۹ (۸۲,۶٪) ECH: ۴ (۱۷٪)	داخل پارانشیمال: ۱۷ (۸۲,۵٪) سخت‌شامه: ۲ (۱۰,۵٪)
نادری و همکاران ۲۷	۲۰۱۴	۳۴	جنوب شرقی ایران	ECH: ۳۴ (۱۰۰٪)	داخل پارانشیمال: ۳۲ (۹۴,۲٪) سخت‌شامه: ۱ (۲,۹٪) ایبدرمال: ۱ (۲,۹٪)

ECH (Extracranial hemorrhage): خونریزی خارج جمجمه‌ای؛ ICH (Intracranial hemorrhage): خونریزی داخل جمجمه‌ای

حیاتی می‌باشد (۱۵).

سقط مکرر جنین

سقط مکرر جنین یکی دیگر از علائم بالقوه مطرح کننده کمبود فاکتور سیزده می‌باشد (۷). در مطالعه انجام شده توسط لک و همکاران بر روی شش زن مبتلای ایرانی با سابقه بارداری، ۵۰ درصد بیماران حداقل یک بار سقط جنین را تجربه کرده بودند و یکی از بیماران سابقه ۱۳ بار سقط جنین متوالی داشت (۲۴). درمان پیشگیری کننده جایگزین در زنان مبتلای باردار برای جلوگیری از خونریزی و از دست دادن جنین بسیار مهم است (۲۹). بر طبق مطالعه انجام شده توسط نادری و همکاران، بارداری و زایمان موفقیت‌آمیز در ۱۷ زن ایرانی مبتلا به کمبود فاکتور سیزده پس از دریافت منظم درمان پیشگیری کننده حاصل شد (۳۰). نادری و همکارانش همچنین گزارش کردند که زنی با ۵ بار سقط جنین متوالی توسط داروی پیشگیری کننده درمان شده و زایمان وی موفقیت‌آمیز بوده، ولی متأسفانه کنار گذاشتن داروی پیشگیری کننده منجر به خونریزی داخل جمجمه‌ای و مرگ وی شد (۱۵).

منوراژی

نادری و همکاران گزارش دادند که منوراژی یک یافته تقریباً نادر در بیماران ایرانی مبتلا به کمبود فاکتور سیزده می‌باشد (۹)، در حالی که در مطالعات انجام شده توسط منصوری طرقله و همکاران و لک و همکاران، به ترتیب ۴۳ و ۳۵

در مطالعات مختلف نشان می‌دهد. نادری و همکارانش همچنین برای تعیین پلی مورفیسم ژن‌های مختلف که ممکن است منجر به افزایش خطر ابتلای خونریزی داخل جمجمه‌ای و خونریزی خارج جمجمه‌ای در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده جنوب شرقی ایران شود، تلاش‌هایی انجام داده‌اند. در دو مطالعه جداگانه، گزارش شد که پلی مورفیسم Thr325Ile مهارکننده فیبرینولیز وابسته به ترومبین (TAFI-Thrombin Activatable Fibrinolytic Inhibitor) می‌تواند یک عامل خطر ساز قوی ژنتیکی برای بروز خونریزی داخل جمجمه‌ای در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده باشد (odds ratio [OR], 14.9; 95% confidence interval [CI], 3.8–31.1; OR, 18.9; 95% CI, 7.4–31.1; OR, 18.9; 95% CI, 7.4–31.1). با این حال، هیچ رابطه‌ای بین پلی مورفیسم 4G/5G مهارکننده فعال کننده پلاسمینوژن ۱ (PAI-1-Plasminogen Activator Inhibitor FXIII) و پلی مورفیسم‌های Val34Leu, Tyr204Phe, Pro564Leu و Val34Leu فاکتور سیزده با افزایش خطر ابتلای خونریزی سیستم عصبی مرکزی یافت نشد (۲۶–۲۸). با توجه به اطلاعات منتشر شده، شایع‌ترین علت مرگ و میر در بیماران ایرانی مبتلا به کمبود فاکتور سیزده شدید خونریزی داخل جمجمه‌ای می‌باشد که ممکن است به صورت خود به خودی و یا پس از ضربه رخ دهد (۱۵ و ۱۹)؛ بنابراین، تشخیص و درمان کمبود فاکتور سیزده در مرحله اول برای جلوگیری از خطر خونریزی داخل جمجمه‌ای

می‌باشد (۳۰).

ایمنی محصولات خون انسانی در کمبود فاکتور سیزده

پس از شروع درمان پیشگیری کننده با پلاسما تازمه منجمد شده، رسوب کرایو و یا فیبروگامین P، تمام بیماران در فواصل منظم برای بیماری‌های منتقله از راه خون، از جمله ویروس هپاتیت B، هپاتیت C و ویروس نقص ایمنی انسانی بررسی می‌شوند. در برخی از نقاط ایران از جمله منطقه شمال شرقی که منطقه بومی برای ویروس HTLV-I می‌باشد، وضعیت سیستم ایمنی بیماران نیز به‌طور مرتب بررسی می‌شود (۱۱). اگرچه شیوع بیماری منتقله از راه خون در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده در مطالعات متعددی مورد بررسی قرار گرفته است، ولی هیچ مورد مثبتی تا این زمان گزارش نشده است (۱۱، ۱۵، ۳۲ و ۳۳). بررسی تشکیل مهارکننده فاکتور سیزده به دلیل هزینه بالا و کمبود امکانات مورد نیاز آن اخیراً در دسترس قرار گرفته است. اخیراً مطالعه‌ای در جنوب شرقی ایران برای بررسی خطر تشکیل مهارکننده فاکتور سیزده در ۴۹ بیمار که درمان پیشگیری کننده طولانی مدت دریافت کرده بودند (بیش از ۴ سال و یا بیش از ۵۰ تزریق)، انجام شد اما در هیچ یک از بیماران مهارکننده فاکتور سیزده پیدا نشد (۳۴). این مطالعه اولین تلاش برای بررسی این موضوع در ایران بود.

فواصل زمانی درمان پیشگیری کننده

یک مطالعه در مقیاس وسیع در سال ۲۰۱۳ بر روی ۱۸۲ بیمار مبتلا به کمبود فاکتور سیزده که بیماران از دو مرکز هموفیلی بزرگ جنوب شرقی و جنوب ایران انتخاب شده بودند، صورت گرفت. جمعیت مورد مطالعه با فیبروگامین P با دوز ۱۰ واحد بر کیلوگرم در سه فاصله زمانی مختلف شامل؛ هر ۲، ۴ و ۶ هفته تحت درمان قرار گرفتند. رخداد خونریزی یا عوارض جانبی در یک مطالعه آینده‌نگر در بیماران پیگیری شد. بیمارانی که درمان پیشگیری کننده را در فاصله زمانی ۲ هفته دریافت کرده بودند پایین‌ترین میزان رخدادهای

درصد از زنان در سن باروری این عارضه را نشان می‌دادند (۱۱ و ۲۴).

تمایلات خونریزی دهنده در افراد هتروزیگوت

هتروزیگوت‌های مبتلا معمولاً بدون علامت بوده و سطح فاکتور حدود ۵۰٪ یا بالاتر می‌باشد. اگرچه حداقل سطح فاکتور مورد نیاز برای حفظ هموستاز طبیعی ۳ تا ۱۰٪ می‌باشد (۳۱)، محمودی و همکاران در یک مطالعه در شهرستان شیراز بیان داشتند که ناقلین هتروزیگوت فاکتور سیزده مستعد ابتلا به خونریزی طولانی مدت و یا گسترده پس از اعمال جراحی جزئی هستند (p=۰/۰۱۸). همچنین در این مطالعه، خونریزی زیر جلدی، پورپورا، خونریزی از بینی، خونریزی از لثه و خونریزی در حین زایمان در برخی از موارد مشاهده شد (۳۱).

درمان کمبود فاکتور سیزده در بیماران ایرانی

درمان پیشگیری کننده بلافاصله پس از تشخیص بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده آغاز می‌شود. با این حال، به‌طور مرسوم بیماران ایرانی مبتلا به کمبود فاکتور سیزده، پلاسما تازمه منجمد شده (Fresh Frozen Plasma-FFP) یا رسوب کرایو به‌عنوان یک رژیم پیشگیری کننده دریافت می‌کردند. دوزهای تجویز شده بر اساس وضعیت بالینی بیمار بودند. برای رسوب کرایو، دوز درمان یک کیسه به ازای هر ۱۰ تا ۲۰ کیلوگرم وزن بدن هر ۴ هفته یک بار بود، در حالی که برای پلاسما تازمه منجمد شده ۱۰ میلی‌لیتر بر کیلوگرم هر ۴ تا ۶ هفته بود (۳۲). این دوزها به‌طور کامل برای درمان تظاهرات خونریزی دهنده وسیع و جزئی موفقیت‌آمیز بودند (۳۲). با این حال، از سال ۲۰۰۹، کنسانتره فاکتور سیزده (CSL Behring، Marburg، آلمان) در دسترس اغلب مراکز هموفیلی قرار گرفته است. دوز تجویز شده برای فیبروگامین P (Fibrogammin P) بستگی به وضعیت بالینی بیمار داشته و محدوده آن ۱۰ تا ۳۵ واحد جهانی بر کیلوگرم در هر ۴ تا ۶ هفته

درمان پیشگیری کننده در نوزادان

مطالعه‌ای در مورد برنامه درمان پیشگیری کننده نوزادان مبتلا به کمبود فاکتور سیزده ایرانی نشان داد که دوز بالایی از فیبروگامین P (با دوز ۸۰ تا ۶۰ واحد بر کیلوگرم) خطر ابتلا به تظاهرات خونریزی دهنده را در این بیماران در مقایسه با گروه کنترل به طور قابل توجهی کاهش می‌دهد. همچنین اشاره شده است که تجویز فیبروگامین P به عنوان یک رژیم پیشگیری کننده می‌تواند بدون اینکه هیچ رویداد ترومبوتیکی را در پی داشته باشد، با اطمینان استفاده شود (۱۹).

زایمان موفقیت آمیز در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده

سقط مکرر یکی دیگر از تظاهرات اصلی تهدیدکننده حیات در بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده می‌باشد. در مطالعه‌ای ۱۷ زن که همه آن‌ها به جز یکی حداقل یک بار سابقه سقط جنین را داشتند، تحت درمان پیشگیری کننده فیبروگامین P بارداری به مدت یک دوره ۲۴ تا ۶۲ ماهه و هر ۴ هفته یک بار قبل از دوران بارداری و هر ۲ هفته یک بار در زمان بارداری قرار گرفتند که منجر به زایمان موفقیت آمیز در تمام بیماران در هفته ۳۸ حاملگی شد. میزان خونریزی تمام بیماران توسط سیستم درجه بندی Toretto مورد بررسی قرار گرفت، گرچه از این درجه بندی برای ارزیابی شدت خونریزی بیماری فون ویلبراند استفاده می‌شود. این سیستم درجه بندی کاهش معنی داری را در رخدادهای خونریزی دهنده بیماران که تحت درمان پیشگیری کننده قرار داشتند را نشان داد (۳۰). در مطالعه دیگر ۸ بیمار ایرانی مبتلا به کمبود شدید فاکتور سیزده همراه با سابقه از دست دادن بارداری، به طور منظم رژیم پیشگیری کننده فیبروگامین P با دوز ۱۰ واحد بر کیلوگرم هر ۲ هفته یک بار در طول بارداری دریافت کردند. همان دوز قبل از بارداری در فواصل ۴ هفته به تمام بیماران برای بارداری موفقیت آمیز داده شد (۱۹).

خونریزی دهنده را تجربه کردند؛ بنابراین این نوع درمان پیشگیری کننده را برای بیماران مبتلا به تظاهرات خونریزی دهنده مکرر توصیه می‌کنند، اما درمان پیشگیری کننده در فواصل زمانی ۴ تا ۶ هفته در مناطق با خانواده‌های کم درآمد به عنوان یک اقدام پیشگیری کننده برای جلوگیری از بروز خونریزی‌های شدید تهدیدکننده حیات مانند خونریزی داخل جمجمه‌ای قابل قبول می‌دانند.

درمان پیشگیری کننده در بیماران مبتلا به خونریزی سیستم عصبی مرکزی

در ایران، درمان پیشگیری کننده بیماران مبتلا به تظاهرات خونریزی دهنده سیستم عصبی مرکزی به طور مرسوم به وسیله پلاسمای تازه منجمد شده یا رسوب کرایو انجام می‌شود. درمان پیشگیری کننده به وسیله پلاسمای تازه منجمد شده و رسوب کرایو به ترتیب با دوز ۱۰ تا ۱۵ میلی لیتر بر کیلوگرم و ۱ واحد بر ۱۰ کیلوگرم هر ۴ تا ۶ هفته یک بار برای جلوگیری از عوارض در تمام بیماران تحت درمان مؤثر بوده به جز یک بیمار که خونریزی از سیستم عصبی مرکزی را بعد از درمان تجربه کرد. متأسفانه، این درمان مرسوم به دلیل پیگیری ضعیف و نامناسب بیماران منجر به مرگ ۱۴ مورد از بیماران شد. از سال ۲۰۰۹، درمان و پیشگیری با فیبروگامین P در دوز ۱۰ واحد بر کیلوگرم هر ۴ تا ۶ هفته گزینه دیگری برای درمان بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده به شمار می‌آید (۳۳). در دو مطالعه جداگانه توسط نادری و همکاران، اکثر بیماران مبتلا به کمبود فاکتور سیزده با خونریزی داخل جمجمه‌ای که توسط فیبروگامین P درمان شدند، پاسخ خوبی به درمان پیشگیری کننده داده و نشانه‌ای از عود دوباره خونریزی داخل جمجمه‌ای در بیماران دیده نشد (۹۸ تا ۹۴ درصد، به ترتیب). با این حال، عود خونریزی داخل جمجمه‌ای تنها در یک بیمار در هر مطالعه مشاهده شد (۲۶ و ۱۵). پاسخ‌های نامناسب در این دو بیمار ممکن است به دلیل وجود مهارکننده علیه فاکتور سیزده باشد، اما سنجش مهارکننده فاکتور سیزده هیچ مهارکننده‌ای را نشان نداد (۳۴).

13(9):1735-6.

9. Naderi M, Imani M, Eshghi 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.

10. Iranian Society of Hemophilia (ISH), <http://hemophilia.org.ir>.

11. Mansouritorghabeh H, Manavifar L, Banihashem A, Ahmadi H, Mosavi J, Pishkar D, et al. An investigation of the spectrum of common and rare inherited coagulation disorders in North-Eastern Iran. *Blood Transfus*; 2013. 11(2):233-40.

12. Karimi M, Haghpanah S, Amirhakimi A, Mossavi E, Ahmadi J, Kamrani kh, et al. Spectrum of inherited bleeding disorders in southern Iran, before and after the establishment of comprehensive coagulation laboratory. *Blood Coagul Fibrinolysis*; 2009. 20(8):642-5.

13. Peyvandi F, Tagliabue L, Menegatti M, Janson Gh, Karimi M, Sano L, et al. Phenotype-genotype characterization of 10 families with severe a subunit factor XIII deficiency. *Hum Mut*; 2004. 23(1):98-104.

14. Naderi M, Tabibian S, Hosseini MS, Alizadeh Sh, Shamsizadeh M, Dorgalaleh A, et al. Congenital combined deficiency of coagulation factors: a study of seven patients. *Blood Coagul Fibrinolysis*; 2014. 26(1):59-62.

15. Naderi M, Zarei T, Haghpanah S, Eshghi P, Ahmadi M, Karimi M. Intracranial hemorrhage pattern in the patients with factor XIII deficiency. *Ann Hematol*; 2014. 93(4):693-697

16. Eshghi P, Abolghasemi H, Sanei Moghaddam E, Karimi M, Miri-Moghaddam E, Naderi M, et al. Factor XIII deficiency in south-east Iran. *Haemophilia*; 2004. 10(5):470-2.

17. Trinh CH, Sh ElSayed W, Eshghi P, Lami K, John H, Miri-Moghaddam E, et al. Molecular analysis of sixteen unrelated factor XIII deficient families from south-east of Iran. *Bri J Hematol*; 2008. 140(5):581-4.

18. Naderi M, Dorgalaleh A, Alizadeh S, Tabibian S, Bamedi T. Diagnosis, clinical manifestations and management of life-threatening bleeding in the largest group of patients with severe factor XIII deficiency. *Inter J Hematol*; 2015. 87(4):693-697.

19. Tamaddon GH, Kazemi A, Rastegar G, Alla F, Hejazi S. Molecular basis of inherited factor XIII-A deficiency among patients from Sistan-Baluchestan. *Zah J Res Med Sci*; 2010. 11(4):19-24.

20. Miri-Moghaddam E, Garmie Y, Naderi M. Unusual prevalence of c559T> C mutation in patients with factor XIII deficiency in southeast of Iran. *Gene Cell Tissue*; 2014. 1(1):e18314

21. Eshghi P, Cohan N, Lak M, et al. Arg77His and Trp187Arg are the most common mutations

بحث و نتیجه گیری

این مطالعه تقریباً خلاصه‌ای از تمام مطالعات قبلی انجام شده بر روی کمبود فاکتور سیزده در جمعیت ایرانی را فراهم کرده و یک بررسی جامع در ابعاد مختلف کمبود فاکتور سیزده را در این کشور فراهم می‌کند. با توجه به شیوع بالای کمبود فاکتور سیزده در ایران بررسی ما باید درک بهتری از مشکلات در شناسایی و درمان فاکتور سیزده را ارائه داده و همچنین باید چندین خلأ در فهم این موضوع را پر کند. ما امیدواریم که گزارش ما کمکی برای ایجاد یک زمینه قوی برای مطالعات آینده کرده باشد.

منابع

1. Dorgalaleh A, Naderi M, Hosseini MS, Alizadeh S, Hosseini S, Tabibian S, et al. Factor XIII deficiency in Iran: A comprehensive review of the literature. *Semin Thromb Hemost*; 2015. 41(3):323-9.

2. Dorgalaleh A, Rashidpanah J. Blood coagulation factor XIII and factor XIII deficiency. *Blood Rev*. 2016, <http://dx.doi.org/10.1016/j.blre.2016.06.75002>.

3. Muszbek L, Katona É. Diagnosis and management of congenital and acquired FXIII deficiencies. *Semin Thromb Hemost*; 2016.

4. Dorgalaleh A, Naderi M, Shamsizadeh M. Morbidity and mortality in a large number of Iranian patients with severe congenital factor XIII deficiency. *Ann Hematol*; 2016. 95(3):451-5.

5. Naderi M, Dorgalaleh A, Tabibian S, Alizadeh S, Eshghi P, Solaimani G. current understanding in diagnosis and management of factor XIII deficiency. *Iran J Ped Hematol Oncol*; 2013. 3(4):164-72.

6. Dorgalaleh A, Kazemi A, Zaker F, Shamsizadeh M, Rashidpanah J, Mollaei M. Laboratory diagnosis of factor XIII deficiency, routine coagulation tests with quantitative and qualitative methods. *Clinic Lab*; 2016. 15(1):82-96.

7. Dorgalaleh A, Tabibian S, Hosseini MS, Farshi Y, Roshanzamir F, Naderi M, Kazemi A, Zaker F, Aghideh AN, Shamsizadeh M. Diagnosis of factor XIII deficiency. *Hematology*; 2016. 30:1-10.

8. Dorgalaleh A, Farshi Y, Alizadeh SH, Naderi M, Tabibian SH, Kazemi A, et al. Challenges in implementation of ISTH diagnostic algorithm for diagnosis and classification of factor XIII deficiency in Iran. *J Thromb Haemost*; 2015.

2010. 16(2):383-385.

33. Naderi M, Eshghi P, Cohan N, Haghpanah S, Karimi M. Evaluation of the FXIII deficiency prophylaxis intervals in large number of FXIII deficiency patients from Iran. *Haemophilia*; 2013. 19(3):e175-e176.

causing FXIII deficiency in Iran. *Clin Appl Thromb Hemost*; 2012. 18(1):100-3.

22. Naderi M, Reykande SE, Dorgalaleh A, Alizadeh S, Tabibian S, Einollahi N, et al. Establishment of a prenatal diagnosis schedule as part of a prophylaxis program of factor XIII deficiency in the southeast of Iran. *Blood Coagul Fibrinolysis*; 2016 Jan. 27(1):97-100.

23. Lak M, Peyvandi F, Ali Sharifian A, Karimi K, Mannucci P. Pattern of symptoms in 93 Iranian patients with severe factor XIII deficiency. *J Thromb Haemost*; 2003. 1(8):1852-3.

24. Naderi M, Dorgalaleh A, Tabibian S, Alizadeh Sh, Eshghi P, Dorgalaleh A, et al. Association between Val34Leu polymorphism and risk of umbilical cord bleeding in severe congenital coagulation factor XIII deficiency in southeast of Iran. *Gene Cell Tissue*; 2014. 1(1):e18360

25. Naderi M, Alizadeh S, Kazemi A, Tabibian Sh, Shamsizadeh Sh, Dorgalaleh A, et al. Central nervous system bleeding in pediatric patients with factor XIII deficiency: A study on 23 new cases. *Hematology*; 2014. 18 (2):45-53.

26. Naderi M, Dorgalaleh A, Alizadeh S, Tabibian Sh, Kazemi A, Ahmadi D, et al. Polymorphism of thrombin-activatable fibrinolysis inhibitor and risk of intracranial haemorrhage in factor XIII deficiency. *Haemophilia*; 2014. 20(1):e89-e92

27. Dorgalaleh A, Farshi Y, Alizadeh SH, Naderi M, Tabibian SH, Kazemi A, et al. Challenges in implementation of ISTH diagnostic algorithm for diagnosis and classification of factor XIII deficiency in Iran. *J Thromb Haemost*; 2015. 13(9):1735-1736.

28. Dorgalaleh A, Tabibian S, Hosseini S, Shamsizadeh M. Guidelines for laboratory diagnosis of factor XIII deficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis*; 2016. 27(4):361-4.

29. Naderi M, Eshghi P, Cohan N, Haghpanah S, Karimi M, Miri-Moghaddam J, et al. Successful delivery in patients with FXIII deficiency receiving prophylaxis: report of 17 cases in Iran. *Haemophilia*; 2012. 18(5):773-776.

30. Mahmoodi M, Peyvandi F, Afrasiabi A, Ghaffarpasand F, Karimi M. Bleeding symptoms in heterozygous carriers of inherited coagulation disorders in southern Iran. *Blood Coagul Fibrinolysis*; 2011. 22(5):396-401.

31. Naderi M, Eshghi P, Saneei Moghaddam E, Dorgalaleh A, Alizadeh Sh, Younesi MR, et al. Safety of human blood products in rare bleeding disorders in southeast of Iran. *Haemophilia*; 2013. 19(2):e90-e92.

32. Eshghi P, Mahjour S, Naderi M, Dehbozorgian J, Karimi M. Long-term prophylaxis in patients with factor XIII deficiency complicated by intracranial haemorrhage in Iran. *Haemophilia*;

Prevalence, laboratory diagnosis and treatment of factor XIII deficiency in Iran

***Akbar Dorgalaleh**, Department of Hematology and Blood Transfusion, School of Allied Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author). dorgalalehai@gmail.com

Samira Esmaili Reikanded, Department of Hematology and Blood Transfusion, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. samiraesmaeil@yahoo.com

Shadi Tabibian, Department of Hematology and Blood Transfusion, School of Allied Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Sh.tabibian@gmail.com

Bijan Varmaghani, Department of Hematology and Blood Transfusion, School of Allied Medical Sciences, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Bijan_varmaghani@yahoo.com

Mahmood Shams, Department of Hematology and Blood Transfusion, School of Allied Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, and Department of Laboratory Science, School of Paramedical Sciences, Babol University of Medical Sciences, Babol, Iran. mahmoodshams@yahoo.com

Behnaz Tavasoli, Department of Hematology and Blood Transfusion, School of Allied Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. behnaztavasoli@yahoo.com

Abstract

Background: Factor XIII deficiency is a bleeding disorder that its prevalence in the general population is about 1 in 2 million people around the world. In Iran, the high rate of consanguineous marriages lead to high rate of disorder with 473 factor XIII deficient patients that is about 12 times higher than the global prevalence of disorder.

Methods: The study is a comprehensive review of all aspects of factor XIII deficiency in Iran.

Results: The distribution of the disease in different parts of Iran shows that Sistan and Baliuchistan province not only has the largest number of patients with factor XIII deficiency in Iran, but also the world's highest incidence of the disease has been reported in this area. In Iranian patients, bleeding from the umbilical cord, hematoma and prolonged bleeding are the most common clinical presentations. Several disease-causing mutations are observed in Iranian patients with the most common mutation being factor XIII deficiency with Trp187Arg in southeast of Iran. Traditionally, patients with factor XIII deficiency were treated with fresh frozen plasma or cryoprecipitate in Iran, until 2009, when factor XIII concentrates became available for the treatment of patients. Several studies on the efficacy and safety of prophylactic regimes in different situations with valuable findings have been evaluated.

Conclusion: This comprehensive study that covered all aspects of FXIII deficiency provided a suitable backbone for the diagnosis and management of FXIII deficiency in Iran.

Keywords: Factor XIII deficiency, Laboratory diagnosis, Clinical manifestation