بررسی سطح مهارکننده‌های طبیعی انعقاد و آنتی‌فسفولیپید آنتی بادی در بیماران با سابقه ترمبوز عروقی در شهر تهران

*دکتر احمد کاظمی I
دکتر حسین حاج‌موسی II
دکتر سید محسن رضوی III
طاهره شعشعانی IV
سید محمد جاذبی V

چکیده

ترمبوفیلی یکی از مشکلات بالینی در سراسر جهان می‌باشد و این مسأله در کشورهای پیشرفته کـه دارای سطح بهداشت بالاتر و امکانات درمانی بهتر می‌باشند نمود بارزتری دارد. عوامل ایجاد این پدیده متنوع بـوده و بطور کلی بدو دسته ارثـی و اکتسابـی تقسیـم می‌شونـد. بـا هـدف بررسـی علـل ترمبـوز در ۳۰۰ بیـمار بـا سابقـه ترومبوزهـای عروقـی، سطـح سـه مهارکننـده طبیعـی انعقـاد و نـیز وجـود آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی در آنها اندازه‌گیـری شـد. فعـالیت AT (Antithrombin) بـروش کرومـوژنیک، پروتئین C و پروتئیـن S براساس زمان ایجاد لخته و مـیزان APA(Antiphospholipid antibody) بـروش ELISA (Enzyme linked Immunosorbent Assay) مشخص گردید. از ۱۵۶ بیماری که در زمان بررسی داروی ضدانعقاد دریافت نمی‌کردند، جمعاً ۳۵ مورد (۲۲/۴۳٪) و از گروهی کـه دارو دریـافت کـرده بودنـد ۸۷ مورد (۶۰/۴۱ ٪) کمبود یک و یا چند مهارکننده طبیعی انعقاد را نشان دادند. اختـلاف معنـی‌دار (P< ۰/۰۱) بیـن نتایج این دو گروه مؤید مداخله این داروها در کاهش کاذب سطح ایـن مـهارکننده‌ها می‌بـاشد. از ۳۰۰ بیـمار مـورد مطالعه، کمبود AT در ۷ مـورد (۲/۳۳ ٪)، پروتئین C در ۷۷ مـورد (۲۵/۶۶ ٪)، پروتئیـن S در ۳۹ مـورد (۱۳ ٪) و APA در ۴۷ مورد (۱۵/۶۶ ٪) تشخیص داده شد. نتایج این مطالعه علت احتمالی ترمبـوز را در ۳۸/۴۶ ٪ بیمارانی که در زمان مطالعه داروی ضدانعقاد دریافت نمی‌نمودند نشـان داد. همچنیـن در صورتی‌کـه بـرای سایر علل شناخته شده ترمبوز از جمله بررسی وجـود APCR(Activated Protein C Resistance) نـیز بررسیهای تشخیصی صورت می‌گرفت این رقم بمراتب افزایش می‌یافت. لذا، باتوجه بـه اینکـه تشـخیص علـت شکل‌گیری ترمبوز نقش مهمی در انتخاب درمان مناسب دارد، بی‌شک نتـایج ایـن مطالعـه نیـاز بـه بررسـیهای آزمایشگاهی جامعتر برای تشخیص موارد کمبود ارثی مهارکننده‌های طبیعی انعقاد و سایر عوامل زمینه سـاز بیماریهای ترمبوتیک را در ایران مشخص می‌نماید.

کلیدواژه‌ها: ۱ - ترمبوز ۲ - آنتی‌ترومبین ۳ - پروتئین C ۴- پروتئین S ۵- آنتی فسفولیپید آنتی بادی

مقدمه

سیستم هموستاز بطور طبیعی دارای چندیـــن مکانیسم مهارکننده در مقابل تقویت کننده‌های طبیعی آنزیمـی انعقاد

بخشی از این مطالعه مربوط است به پایان‌نامهٔ دکتر حسین حاج موسی جهت دریافت درجه دکترای علوم آزمایشگاهی، به راهنمایی دکتر احمد کـاظمی و تحـت مشـاوره دکتر سید محسن رضوی و محمد جاذبی، اسفند ۱۳۷۸. همچنین این پژوهش تحت حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران و سازمان انتقال خون انجام شده است.

I) استادیار گروه هماتولوژی، دانشکده پیراپزشکی، بزرگراه شهید همت، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران (*مؤلف مسؤول).
II) دکترای حرفه‌ای علوم آزمایشگاهی
III) استادیار و فوق تخصص بیماریهای خون و سرطان، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص)، خیابان سـتارخان، خیابـان نیـایش، دانشـگاه علـوم پزشـکی و خدمـات بهداشتی ـ درمانی ایران، تهران
IV) کارشناس مسؤول سازمان انتقال خون ایران، تهران.
V) کارشناس ارشد و مسؤول بخش انعقاد سازمان خون ایران، تهران.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-28]

است تا از آسیبهای ناشی از لخته فیبرین در عروق جلوگیری کند. از مهارکننده‌های اصلی مسیر انعقاد می‌توان به AT (Antithrombin)، پروتئین C و پروتئین S اشاره نمود. این مهارکننده‌ها برای جلوگیری از بروز ترمبوآمبولی ضروری می‌باشند. علاوه بر آن سیستم فیبرینولیز نقش اصلی در تجزیه و حل مقادیر اندک فیبرین شکل گرفته در جریان خون دارد و بنابراین بعنوان اولین خط دفاعی علیه ترمبوز محسوب می‌گردد. اصولاً ترمبوز زمانی بروز می‌نماید که: ۱- قدرت محرکهای انعقادی در مقابل مهارکننده‌های انعقادی غالب باشد. ۲- به علت کاهش سطح مهارکننده‌های انعقادی، مقدار این مهارکننده‌ها برای خنثی کردن فعالیت طبیعی انعقاد کافی نباشد. ۳- نقص سیستم فیبرینولیز قادر به تجزیه و حذف فیبرین نباشد(۱و ۳). تشخیص ترمبوفیلیهای فامیلی نیاز به معاینه پزشکی و بررسیهای آزمایشگاهی، تاریخچه فامیلی و رد دقیق بیماریهای ثانویه دارد. بررسیهای آزمایشگاهی در جریان ترمبوآمبولی حاد، طی حاملگی و در هنگام دریافت داروهای ضد انعقادی خوراکی ـ بعلت تغییر سطح مهارکننده‌ها ـ قابل اعتماد نمی‌باشد. بررسیهای آزمایشگاهی اولیه شبیه به بیماریهای خونریزی دهنده می‌باشد و شامل آزمایشهای معمول هماتولوژیک و تستهای غربالگری انعقادی است. در مرحله بعد آزمایش برای موارد شناخته شده که منجر به ترمبوز می‌گردد مانند AT، پروتئین C، لوپوس آنتی کوآگولانت و نشان دادن افزایش شاخص‌های مولکولی در فعال کردن لخته می‌باشد. تعدادی از ناهنجاریهای ارثی و اکتسابی که شرایط را برای ترمبوز فراهم می‌کنند شناسایی شده‌اند(جدول شماره ۱) که به چند مورد آن اشاره می‌گردد(۱و ۷-٤).

جدول شماره ۱- عوامل و شرایطی که بطور ارثی و اکتسابی زمینه ترمبوز عروقی را فراهم می‌کنند.

عوامل و شرایط زمینه‌ساز ترمبوز	
ارثی	اکتسابی
الف) کمبود آنتی کوآگولانتهای طبیعی	الف) حالات فیزیولوژیک و محیطی
۱- آنتی‌ترومبین	۱- بی‌تحرکی
۲- پروتئین C	۲- بارداری
۳- پروتئین S	۳- چاقی
ب) وجود فاکتورهای غیرطبیعی	٤- کهولت
۱- فاکتور پنج لیدن	٥- مصرف سیگار
۲- دیس فیبرینوژنمی	٦- رژیم غذائی غلط
ج) افزایش فاکتورهای پیش‌انعقادی	ب) علل پاتولوژیک
۱- فیبرینوژن	۱- صدمات بافتی شامل جراحی
۲- پروترومبین	۲- انفارکتوس میوکارد
۳- فاکتور هفت	۳- درمان با استروژنها
٤- فاکتور هشت	٤- واریسهای وریدی
د) متابولیسم غیرطبیعی	٥- نارسایی احتقانی قلب
۱- هموسیستینوری و هموسیستینمی	٦- بدخیمیها
۲- دیابت	۷- سندرم نفروتیک
ه) مکانیسمهای متفرقه	۸- دیابت شیرین
۱- نقصهای ترومبومدولین	۹- افزایش غلظت خون
۲- نقصهای فیبرینولیز	۱۰- بیماریهای کلاژن
	۱۱- هموگلوبینمی حمله‌ای شبانه
	۱۲- اختلالات میلوپرولیفراتیو
	۱۳- سندرم آنتی‌فسفولیپید
	۱٤- بدنبال مصرف فاکتورهای انعقادی تغلیظ شده مثل *(PCC)

*Prothrombin Complex Concentrate

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-28]

کمبودAT بصورت اتوزومال غالب و به نسبت مساوی در هر دو جنس و با شیوع ۱/۵۰۰۰- ۱/۲۰۰۰ جمعیت مشاهده می‌گردد.

نام Antithrombin در حقیقت گویای تمام نقش این ماده نیست چون این مهارکننده فیزیولوژیک علاوه بر اثر بر ترومبین روی دیگر سرین پروتئازهای فعال شدهٔ مسیر انعقادی مانند فاکتورهای IXa, Xa, Xla, Xlla نیز اثر می‌گذارد.

اثر AT بصورت یک نقش غیرقابل برگشت روی ترومبین و دیگر فاکتورهای سرین پروتئاز با تشکیل کمپلکس و بی‌اثر شدن هر دو ماده می‌باشد.

هپارین این اثر را ۲۰۰۰ برابر می‌کند بنابراین هپارین بهمراه آنتی‌ترومبین از اهمیت بالینی بسزایی بعنوان داروی ضدانعقاد برخوردار است. از طرف دیگر افراد مبتلا به کمبود AT به درمان با هپارین جواب خوبی نمی‌دهند و مقاومت به هپارین خود باعث وخامت این شرایط می‌گردد.

شایعترین محلهای ترمبوز در وریدهای عمقی پا، وریدهای ایلیاک، فمور و همچنین وریدهای سطحی پا می‌باشد. چندین ژن جهش یافته از ملکول AT شناسایی شده‌اند و همچنین ۲ نوع عمده از کمبود AT شامل TypeI و Type II وجود دارند.

نظر به اینکه AT در کبد سنتز می‌گردد، بنابراین کمبود اکتسابی AT بدنبال بیماریهای کبدی مشاهده می‌گردد ولی این موارد همراه با افزایش خطر بروز ترمبوز نیستند زیرا همزمان سطح فاکتورهای انعقادی نیز کاهش می‌یابد.

سطح AT در موارد انعقاد منتشر داخل عروقی، سندرم نفروتیک، متعاقب موارد جراحی، بیماریهای التهابی روده و معده، دیابت و سوء تغذیه نیز کاهش می‌یابد(۱و ۸).

کمبود پروتئین C بصورت اتوزمال غالب منتقل می‌گردد و شیوع آن ۱/۳۰۰- ۱/۲۰۰ جمعیت می‌باشد. هفتاد درصد افراد دچار کمبود پروتئین C دارای ترمبوزهای خودبخود هستند و ۳۰٪ باقیمانده در اثر عوامل مستعد کننده مانند حاملگی، جراحی و مصرف قرصهای ضدبارداری دچار ترمبوز می‌گردند. پروتئین C یک فاکتور وابسته به ویتامین K است که دو نقش اساسی در هموستاز دارد: ۱- مهار انعقاد خون، ۲- تحریک سیستم فیبرینولیز.

پروتئین C در حضور یون کلسیم (Ca^{++}) و بوسیله ترومبین در یک واکنش که به میزان زیادی توسط ترمبومدولین موجود در سطح سلولهای اندوتلیال تشدید می‌شود فعال می‌گردد.

پروتئین C فعال شده به نسبت ۱/۱ با پروتئین S (موجود در سطح سلولهای اندوتلیال، پلاکت و دیگر سلولها) تشکیل کمپلکس می‌دهد.

APC(Activated Protein C) از طریق غیرفعال کردن فاکتورهای Va و VIIIa باعث مهار انعقاد می‌گردد و در نهایت سبب جلوگیری از شکل‌گیری فاکتور Xa و ترومبین می‌شود.

سطح پروتئینهای C و S وابسته به ویتامین K می‌باشد، بنابراین شرایطی که باعث کاهش ویتامین K گردد منجر به کمبود این پروتئینها نیز می‌گردد. کمبود پروتئین S از نظر بالینی شبیه به کمبود AT و پروتئین C است، ولی بر خلاف آنها ترومبوز ناشی از کمبود پروتئین S، اکثراً در سنین قبل از ۳۵ سالگی بوقوع می‌پیوندد، رخدادهای ترمبوتیک کمتر بصورت خودبخود بوده و اغلب موارد فاکتورهای زمینه‌ساز مانند حاملگی و جراحی منجر به بروز ترمبوآمبولی و ترمبوفلبیت می‌گردد. پروتئین S دارای دو نوع (subunit) α و β می‌باشد.

پروتئین S بعنوان یک فاکتور کمکی در غیر فعال سازی فاکتورهای Va و VIIIa بوسیله APC عمل می‌کند(۱، ۹و ۱۰).

از فاکتورهای دیگری که در ترمبوز نقش دارند می‌توان به Heparin cofactor II، dysfibrinogenemia، Plasminogen، فاکتور XII انعقادی، ژن موتانت پروتئین ۲۰۲۱۰، ناهنجاریهای ترمبومدولین، لوپوس آنتی‌کوآگولانت، آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی (APA) و افزایش

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-28]

هموسیستین خون اشاره نمود. تردیدی نیست که عوامل ناشناخته زیادی در این زمینه وجود دارند.

با مطالعات تکمیلی درآینده نقصهای مولکولی بیشتری که باعث افزایش استعداد ترمبوز در افراد می‌گردند، شناخته خواهند شد(۱، ۵، ٦، ۱۱و ۱۲).

این مطالعه به منظور بررسی میزان و سهم کمبود هر کدام از مهارکننده‌های طبیعی انعقاد و همچنین فسفولیپید آنتی‌بادی در افزایش استعداد بیماران به ترمبوزهای عروقی در سطح شهر تهران انجام شد.

روش بررسی

طی فاصله سالهای ۱۳۷۸-۱۳۷٦، ۳۰۰ بیمار که دارای سابقه ترمبوز در قسمتهای مختلف بدن بودند، به منظور بررسی علل ترمبوزهای وریدی به آزمایشگاه انعقاد معرفی گردیدند و مورد مطالعه قرار گرفتند.

در این مطالعه AT، پروتئین C، پروتئین S و آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی اندازه‌گیری شدند. از این بیماران ۱٤٤ مورد (٤۸٪) در زمان آزمایش تحت درمان داروهای ضد انعقادی بودند. بنابراین در ابتدا این بیماران به دو گروه شامل ۱٥٦ بیمار بدون دریافت دارو و ۱٤٤ بیمار مصرف کننده دارو در زمان آزمایش، تقسیم شدند. البته با توجه به ماهیت بیماری و نیاز فوری بیماران به داروهای ضدانعقاد، احتمالاً در بدو تشخیص ترمبوز اکثر این بیماران در مقطعی از زمان تحت درمان با این داروها بوده‌اند.

از این بیماران خونگیری بعمل آمد و برای بررسی AT، پروتئین C و پروتئین S خون به نسبت ۹/۱ با سیترات سدیم ۰/۱۰۹ مولار مخلوط و پلاسمای حاصله پس از سانتریفوژ با دور ۲٥۰۰ بمدت ۱٥ دقیقه جدا شده و تا زمان آزمایش در دمای ۷۰- $^{\circ}C$ نگهداری شد.

سرم مورد بررسی به منظور تعیین سطح آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی نیز تا زمان آزمایش در دمای ۷۰- $^{\circ}C$ نگهداری شد. از ٥۰ فرد سالم (بدون سابقه ترمبوز) ـ که از بین کارکنان سازمان انتقال خون و اهداکنندگان خون و از گروههای سنی مختلف بودند ـ نیز به عنوان گروه شاهد و مانند بیماران نمونه خون تهیه و مورد آزمایش قرار گرفت.

براساس دستورالعمل کیت شرکت Stago(STA-Clot) برای پروتئین C و پروتئین S (که زمان ایجاد لخته در هر کدام جداگانه اندازه‌گیری شده و از روی منحنی خطی استاندارد که مطابق روش کیت رسم می‌گردد) درصد فعالیت پروتئین C و پروتئین S تعیین گردید. برای پروتئین C مقادیر کمتر از حداقل طبیعی (۱۳۰-۷۰ درصد) و برای پروتئین S مقادیر کمتر از حداقل طبیعی (۱٤۰-٦٥ درصد) کمبود فعالیت محسوب گردید(۹، ۱۹و ۲۰).

اندازه‌گیری AT براساس کیت کروموژنیک شرکت Stago(STA-Chrom) صورت گرفت. در این روش میزان شدت رنگ حاصله با میزان AT پلاسما نسبت عکس دارد و با رسم منحنی خطی استاندارد می‌توان درصد فعالیت AT را تعیین نمود.

در این مطالعه مقادیر کمتر از حداقل حد طبیعی (۱۲۰-۸۰ درصد) کمبود AT به حساب آمد. اندازه‌گیری APA نیز براساس کیت نیمه کمی APA-Asserachrom بروش ELISA صورت گرفت که در مقایسه با استانداردها و رسم منحنی مقدار آن تعیین گردید.

حدطبیعی APA در گروه شاهد با ۹٥٪ اطمینان کمتر از ٥ میکروگرم درصد محاسبه گردید که با حد طبیعی موجود در کیت نیز هماهنگی داشت. مقادیر ۱٥-٥ میکروگرم درصد به عنوان مثبت ضعیف و مقادیر بیشتر از ۱٥ میکروگرم درصد مثبت قوی محسوب شد(۱۰و ۱۳).

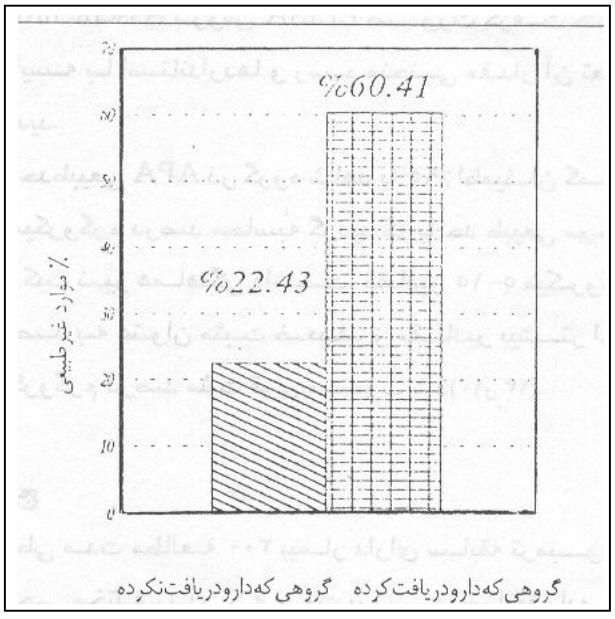
نتایج

طی مدت مطالعه ۳۰۰ بیمار دارای سابقه ترمبوز در نواحی مختلف بدن که جهت بررسیهای انعقادی به آزمایشگاه انعقاد سازمان انتقال خون ایران مراجعه نمودند که از این تعداد ۱٤٤ بیمار (٤۸٪) تحت درمان مداوم داروهای ضدانعقاد بودند.

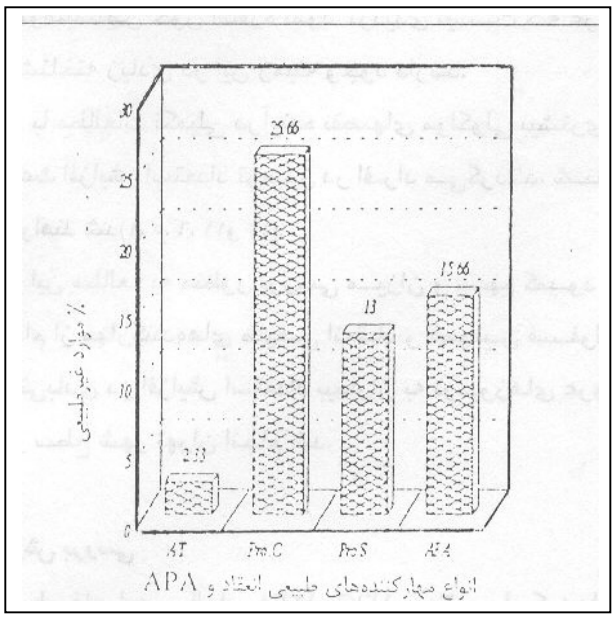
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-28]

این بیماران شامل ۱۵۳ زن و ۱۴۷ مرد بودند و متوسط سن آنها ۳۲/۸ سال بود. شایعترین محل ترمبوز مربوط به وریدهای عمقی دست و پا بود که ۱۵۹ مورد (۵۳٪) را شامل می‌گردید. سایر موارد شامل سقطهای مکرر، انفارکتوس مغزی و قلبی، آمبولی ریه و مزانتر بودند. برای همه بیماران و گروه شاهد آزمایشهای AT، پروتئین C، پروتئین S و آنتی‌فسفولیپیدآنتی‌بادی انجام گرفت.

در گروهی که مصرف مداوم دارو نداشتند از مجموع ۱۵۶ مورد ۳۵ مورد (۲۲/۴۳٪) از نظر یک و یا چند مهارکننده طبیعی کمبود داشتند. سطح این مهارکننده‌ها در ۱۲۱ مورد (۷۷/۵۷٪) در حد طبیعی بود. در حالیکه از ۱۴۴ بیماری که در زمان بررسی دارو مصرف کرده بودند، ۸۷ مورد (۶۰/۴۲٪) دارای کمبود مهارکننده و ۵۷ مورد (۳۹/۵۸٪) دارای نتایج طبیعی بودند(نمودار شماره ۱). در مجموع از ۳۰۰ بیمار مورد مطالعه ۷ مورد دچار کمبود AT(۲/۳۳٪)، ۷۷ مورد کمبود پروتئین C(۲۵/۶۶٪)، و ۳۹ مورد نیز دچار کمبود پروتئین S(۱۳٪) بودند. ۴۷ مورد نیز واجد آنتی‌فسفولیپیدآنتی‌بادی (۱۵/۶۶٪) بودند که این نتایج در نمودار شماره ۲ نشان داده شده است.



نمودار شماره ۱- توزیع درصد فراوانی موارد غیرطبیعی مهارکننده‌های طبیعی انعقاد در دو گروه از بیماران ترومبوتیک که در زمان آزمایش داروی ضدانعقاد دریافت کرده و یا نمی‌کرده‌اند.



نمودار شماره ۲- توزیع فراوانی کمبود مهارکننده‌های طبیعی انعقاد و وجود APA در ۳۰۰ بیمار با سابقه ترمبوز عروقی

در این مطالعه ۷۷ بیمار (۲۵/۶۶٪) کمبود توأم مهارکننده‌های پروتئین S و پروتئین C را نشان دادند.

از ۴۷ بیماری که آزمایش آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی مثبت داشتند، ۲۹ مورد (۹/۶۶٪) مثبت ضعیف و ۱۸ مورد (۶٪) مثبت قوی بودند.

جدول شماره ۲ کمبود هر سه مهارکننده طبیعی انعقاد و وجود آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی در هر دو گروه از بیماران که در زمان مطالعه داروی ضدانعقاد دریافت می‌کردند و یا مصرف نمی‌نمودند را نشان می‌دهد. در مجموع در گروه اول ۶۰ مورد (۳۸/۴۶٪) کمبود AT، پروتئین C و پروتئین S داشتند و یا از نظر آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی مثبت بودند.

در گروه شاهد کمبود هیچ کدام از سه مهارکننده طبیعی انعقاد مورد آزمایش مشاهده نشد و از نظر APA فقط ۴ مورد مثبت ضعیف گزارش شد.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-28]

جدول شماره ۲- فراوانی کمبود مهارکننده‌های طبیعی انعقاد و وجود آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی در دو گروه از بیماران ترومبوتیک.

گروه بیماران / آزمایشات	گروه اول (مصرف دارو)		گروه دوم (عدم مصرف دارو)	
	تعداد	درصد	تعداد	درصد
آنتی‌ترومبین	٦	٤/١	١	٠/٦٤
پروتئین C	٥٠	٣٤/٧	٢٧	١٧/٣
پروتئین S	٣١	٢١/٥	٨	٥/١
آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی	٢٣	١٥/٩٧	٢٤	١٥/٣
جمع	١١٠	٧٦/٣٨	٦٠	٣٨/٤٦

بحث

شناسایی نقش مهارکننده‌های طبیعی انعقاد خون در پاتوژنز ترمبوزهای عروقی موضوعی نسبتاً جدید است بطوری که تا این اواخر تحقیقات مربوط به ترمبوز از بررسیهای مربوط به بیماریهای خونریزی دهنده عقب بود. تغییر این روند با گسترش اطلاعات در زمینه مربوط به سیستم انعقاد و با شناخت شاخصهای مولکولی در فعالیت انعقادی حاصل شد.

امروزه در بررسی بیماریهای ترومبوتیک نیز همانند بیماریهای خونریزی دهنده آزمایشهای تشخیصی بسیار زیادی وجود دارد.

در این مطالعه چهار عامل که در بروز ترمبوز دخیل می‌باشند مورد بررسی قرار گرفت. این چهار عامل شامل سه مهارکننده‌های طبیعی انعقاد (AT، پروتئین C و پروتئین S) و آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی می‌باشند.

از ١٥٦ بیمار که داروی ضدانعقاد دریافت نمی‌کردند، جمعاً ٣٥ بیمار (٢٢/٤٣٪) از نظر یک و یا چند مهارکننده طبیعی خون کمبود داشتند در حالیکه کمبود همین مهارکننده در ٨٧ مورد از ١٤٤ بیمار دچار ترمبوز (٦٠/٤٢٪) که در زمان آزمایش دارو دریافت می‌نمودند مشاهده شد که بمراتب بیشتر از گروه اول بود. این اختلاف فاحش ($P<0/01$) تائیدی بر گزارشهای قبلی مبنی بر تاثیر داروهای آنتاگونیست ویتامین K و هپارین بترتیب بر کاهش سطح پروتئین C، پروتئین S و AT می‌باشد(١، ٢، ١٤).

نظر به اینکه بیماران ترومبوتیک در زمان آزمایش عمدتاً تحت درمان داروهای ضدانعقادی می‌باشند، برای رفع مداخله اثر دارو و نیز افتراق کمبود مهارکننده‌ها تمهیداتی ارائه شد ولی امکان بکارگیری آنها در این مطالعه میسر نشد(١٤).

در این مطالعه از ٣٠٠ بیمار دچار ترومبوز فقط در ٧ مورد کمبود AT (٢/٣٣٪) مشاهده شد و با در نظر گرفتن این مسأله که سابقه ترمبوفیلی در هیچ کدام از افراد خانواده و فامیل بیماران مشاهده نشد و نیز با توجه به سابقه بیماریهای کبدی احتمال کمبود اکتسابی مطرح گردید.

کمبود پروتئین C در ٧٧ بیمار (٢٥/٦٦٪) مشخص شد که پس از بررسی بیشتر در ٩ مورد به دلیل بروز مکرر عوارض ترمبوز و سابقه فامیلی، احتمال توارث مطرح شد. در سایر موارد علل اکتسابی مطرح گشت.

از ٣٠٠ بیمار مورد مطالعه ٣٩ مورد (١٣٪) کمبود پروتئین S را نشان دادند. از این تعداد تنها ٦ بیمار سابقه ترمبوزهای مکرر را در خود و یا افراد خانواده خود نشان دادند، بنابراین به احتمال زیاد برای ٣٣ مورد دیگر علل اکتسابی مطرح می‌باشد.

در تحقیقی که توسط Onida بر روی ٥٠ بیمار مبتلا به SLE(Systemic Lupus Erythematosus) انجام شد ٤ بیمار (٨٪) کمبود پروتئین S را نشان دادند که همگی مشکلات ترومبوتیک نیز داشتند. گرچه از نظر آماری اختلاف معنی‌داری ($P<0/05$) بین این دو مطالعه دیده می‌شود ولی این اختلاف به دلیل بررسی روی بیماران مختلف قابل توجیه است(١٠).

در این مطالعه ٧٧ مورد (٢٥/٦٦٪) کمبود توأم مهارکننده‌های پروتئین C و S وجود داشت. گرچه ارتباط دقیق بین کمبود مهارکننده‌های انعقاد و

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-28]

ترمبوز فامیلی در همه بیماران این مطالعه میسر نشد ولی گزارشهای مشابه مبنی بر کمبود چند مهارکننده و بروز ترمبوزهای فامیلی وجود دارد(۳-۱).

بررسی وجود APA در ٤٧ مورد (۱۵/٦٦٪) از ۳۰۰ بیمار مورد بررسی مثبت بود که از این تعداد ۲۹ مورد (۹/٦٦٪) دارای نتایج مثبت ضعیف و ۱۸ مورد (٦٪) دارای واکنش مثبت قوی بودند.

در مطالعه‌ای که توسط Trent و همکاران روی ۳٦ زن دارای سابقه بیماری ترومبوتیک و سقطهای مکرر انجام شد، ۹ مورد دارای APA مثبت بودند که در مقایسه با مطالعه حاضر اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد($P<0/05$)(۱۵). در مطالعه دیگری روی ۳۱۲ زن که به دلیل نازایی تحت درمان IVF(In Vitro fertilization) قرار گرفته بودند، ٦۹ مورد (۲۲/۱٪) دارای APA مثبت بودند.

گر چه از نظر نوع بیماری، این دو گروه از بیماران مورد آزمایش متفاوت بودند ولی نتایج از نظر آماری اختلاف معنی‌داری را نشان نمی‌دهند($P>0/05$)(۱۳).

این یافته‌ها نقش APA را در بروز ترمبوز با تابلوهای بالینی مختلف مطرح می‌سازد.

این مطالعه نشان داد یکی از عواملی که احتمالاً در بروز ترومبوز دخیل است آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی می‌باشد که احتمالاً بدلایل اتوایمیون بر علیه اجزاء فسفولیپیدی قسمتهای مختلف بدن تولید می‌شود.

مطالعات جدید نشان داده‌اند که این آنتی‌بادیها بشدت هتروژن بوده و به اشکال مختلف در واکنشهای انعقادی وابسته به فسفولیپید (فعال شدن فاکتورهای X و II) مداخله می‌نمایند(۱٦).

نتایج حاصل از این مطالعه نشان می‌دهد با توجه به اینکه حداقل در ۹ مورد از موارد کمبود پروتئین C و ٦ مورد از موارد کمبود پروتئین S سابقه فامیلی ترمبوزهای مکرر محرز گردید، یقیناً انواع مختلف کمبود ارثی مهارکننده‌های طبیعی انعقاد در جامعه ما وجود دارد که باید در بعد پیشگیری و درمان مورد توجه قرار گیرد. همچنین نظر به اختلاف فاحش بین نتایج دو گروه مبنی بر مداخله داروهای ضدانعقاد در کاهش سطح مهارکننده‌های طبیعی انعقاد از یکطرف و نیاز حیاتی بیماران در بدو تشخیص ترمبوز به مصرف این داروها از طرف دیگر، لزوم یافتن روشهای خاص جهت افتراق موارد کمبود ارثی مهارکننده‌های طبیعی انعقاد از کمبود ناشی از مداخله داروهای ضدانعقادی ضروری است.

در این مطالعه جمعاً برای ۳۸/٤٦٪ بیماران ترمبوتیک که در زمان آزمایش دارو نمی‌گرفتند پاتوژنز خاص مشخص گردید که شامل کمبود مهارکننده‌های طبیعی انعقاد (AT,protein C,protein S) و وجود آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی می‌باشد. این در حالی است که امروزه برای اکثر موارد ترمبوفیلی ناهنجاریهای آزمایشگاهی در سطح مولکولی وجود داشته و قابل اندازه‌گیری است(۱، ٤، ٥و ۷). بنابراین اگر در این مطالعه برای سایر علل نیز آزمایشهای مربوطه انجام می‌شد، علت موارد بیشتری از ترمبوزها نیز مشخص می‌شد که از آن جمله می‌توان به APCR اشاره نمود که به عنوان شایعترین مورد ترمبوفیلی فامیلی شناخته شده و ٤۰-۲۰ درصد موارد ترمبوز را شامل می‌گردد(۷). حتی در بیمارانی که کمبود AT، پروتئین C و پروتئین S در آنها رد شده است این رقم در حدود ۵۰٪ و در زنان دچار ترمبوز حاملگی بالغ بر ٦۰٪ است(۱۷و ۱۸).

لذا با توجه به اینکه تشخیص دقیق علت ترمبوز در انتخاب درمان مناسب بسیار حائز اهمیت می‌باشد، امید است با فراهم سازی امکان آزمایشهای بیشتر برای بررسی بیماریهای ترمبوتیک، گامی موثر برای درمان بموقع بیماران و حتی پیشگیری از موارد ارثی برداشته شود.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-28]

منابع

1- Greaves M., Preston FE., Pathogenesis of thrombosis in: Hoffbrand AV., Lewis SM., Tuddenham E.G.D., Postgraduate Heamatology, B.H.International Editions, oxford, 4th ed, 1999, PP: 653-674.

2- Preston FE., Briet E., Familial Thrombosis. In: Brenner MK., Hoffbrand AV., eds Recent Advances in Haematology. Edinburgh, Churchil Livingston, 1993, PP: 217-239.

3- Rosendal FR., Risk Factors for venous thrombosis, prevalence, risk and interaction, Semin. Hemat. 1997, 34, PP: 171-187.

4- Comp PC., Esmon CT., Recurrent thromboembolism in patients with a partial deficiency of protein S, N Engl J Med, 1984, 311, PP: 1525-1528.

5- Mandel H., Brenner B., Berant M., et al., coexistence of Hereditary homocystinuria and factors V Leiden-Effect on thrombosis, N Engl J Med, 1996, PP: 763-768.

6- Poort SR., Rosendal FR., Reitsma PH., et al., Rapid detection of prothrombin 20210, A variation by allele specific PCR Thrombo Haemostas 1997, 78, PP: 1157-1158.

7- Svensson PJ., Dahlback B., Resistance to activated protein C as a basis for venous throbosis, N Engl J Med, 1994, 330, PP: 517-522.

8- Lane DA., Olds RR., Thein SL., Antithrombin and its deficiency stated. Blood Coag Fibrinolysis 1992, 3, PP: 315-341.

9- Gardiner C., Mackie IJ., Machin SJ., Simultaneous assay of free and total proteins by ELISA using monoclonal and polyclonal antibodies, Clin Lab Haem, 1998, 20, PP; 41-45.

10- Onida P., Tresoldi M., Regarli C., et al., Natural anticoagulant protein S and anti phospholipid antibodies in SLE, J. Rheumatol 1998, 25(1), PP: 57-62.

11- Fletcher B., Taylor JR., Glenn T., et al., Endothelial cell protein C receptor plays an important role in protein C activation in vivo Blood, 2001, 97(6), PP: 1685-1688.

12- Acheson JF., Sanders MD., Coagulation abnormalities in ischemic optic neuropathy, Eye, 1994, 8(1), PP: 89-92.

13- Umesaki N., Izumi N., Miyasaka Y., et al., Antiphospholipid antibodies associated with implantation failure after IVF/ET, J. Assist. Repord.Genet, 1997, 14(10), PP: 603-608.

14- Tate GM., Shach C., Evaluation of protein C and protein S levels during oral anti coagulant thrapy, Clin. Lab.Haem. 1998, 20, PP: 245-252.

15- Trent K., Nautater BR., Lottenberg R., Antiphospholipid antibodies in eclamptic women Gynecol, Ostet. Invest, 1998, 45(2), PP: 81-84.

16- Lieby P., Soley A., Levallois H. et al., the clonal analysis of anticardiolipin antibodies in a single patient with primary antiphospholipid syndrome reveals an extreme antibody heterogeneity, Blood, 2001, 97(12), PP: 3820-3828.

17- Dahlback B., Physiological anticoagulation. Resistance to activated protein C and venous thromboembolism. J Clin invest., 1994, 94, PP: 923-927.

18- Griffin JH., Evatt B., Wideman C., et al., Anticoagulant protein C pathway defective in majority of thrombophilic patients, Blood, 1993, 82, PP: 1989-1993.

۱۹- حاج موسی حسین، بررسی آنتی‌فسفولیپید آنتی‌بادی، پروتئین C پروتئین S و آنتی‌ترومبین III در بیماران مبتلا به ترمبوز. پایان نامه دکترای علوم آزمایشگاهی دانشگاه علوم پزشکی ایران، ۱۳۷۸، ۱۱۳-۹۳.

۲۰- شعشعانی طاهره، کمبود مهارکننده‌های طبیعی انعقاد و بررسی شیوع آنها در بیماران با سابقه ترمبوز در ایران. فصلنامه خون، سازمان انتقال خون ایران شماره ۱، ۱۳۷۸، ۲۶-۱۹.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-28]

A STUDY OF NATURAL OCCURRING ANTICOAGULANT AND ANTIPHOSPHOLIPID ANTIBODIES IN PATIENTS WITH HISTORY OF THROMBOSIS IN TEHRAN

*A. Kazemi, Ph.D [I] H. Hajmoosa, ML.D [II] S.M. Razavi, MD [III] T. Shashaani, BS [IV] S.M. Jazebi, Msc [V]

ABSTRACT

Thrombophilia is a clinical problem throughout the world and it is particularly a major problem in western countries. Factors causing thromboembolic diseases are numerous and they may be inherited or aquired. In order to investigate causes of venous thrombosis. The level of antithrombin (AT), protein C, protein S and the presence of antiphospholipid antibodies (APA) in 300 patients with a history of thrombosis measured. The activity of AT was examined by chromogenic, protein C and protein S by clotting assaies and APA was also detected using ELISA method. A deficiency in one or more of natural anticoagulant determined in 35 out of 156 patients (22.43%) without receiving anticoagulant drugs and 87 out of 144 patients (60.41%) with a recent history of anticoagulant therapy. A significant differences ($P<0.01$) between the results of these two groups of patients may explain the interference of anticoagulant drugs.

In this study a defidiency of AT in 7 cases, protein C in 77 cases, protein S in 39 cases and APA in 47 out of 300 cases were observed. Altogether, the abnormal results of these 4 tests may provide an explanation for thrombosis in (38.46%) of group one patients. If the other causes of thrombosis such as APCR are considered, this percentage will be increased significantly. Therefore this study indicate that some other laboratory tests need to be stablish to define the hypercoagulable state of thrombotic disorders.

Key Words: **1) Thrombosis** **2) Antithrombin** **3) Protein C** **4) Protein S** **5) Antiphospholipid antibodies**

Parts of this article are related to the thesis of H.Hajmoosa for the degree of MLD under supervision of A.Kazemi Ph.D and consultation with S.M.Razavi MD. and M.Jazabi Msc 1999, Also this research is conducted under financial support of Iran University of Medical Sciences and Health Services and blood transfusion organization.

I) *Assistant professor of haematology, Faculty of medicine, Shahid hemmat high way, Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran(*Corresponding author)*

II) *Medical laboratory Doctor.*

III) *Assistant professor of haematology & Oncology, Hazrat Rasul-e Akram hospital, Niayesh st., Sattarkhan Ave., Iran University of Medical Sciences and Health Services, Tehran, Iran.*

IV) *Bs. Blood transfusion Organization.*

V) *MSc. Head of coagulation ward. Blood transfusion organization.*

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-28]