

بررسی نقش ریسک فاکتورهای ژنتیکی و اکتسابی در سرنوشت آمبولی ریه

***دکتر محمدرضا غفاری:** استادیار و متخصص بیماری‌های ریه، مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران (*نویسنده مسئول).
mohammadrezaghaffary@gmail.com
دکتر خلیل انصارین: استاد و متخصص بیماری‌های ریه، مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. kansarin@yahoo.com
دکتر ابراهیم سخی‌نیا: استاد ژنتیک پزشکی، مرکز تحقیقات سل و بیماری‌های ریه، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. esakhinia@yahoo.co.uk
دکتر علیرضا خرمی‌فر: دستیار تخصصی بیماری‌های داخلی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران. a.khorami@yahoo.com

تاریخ پذیرش: ۹۱/۸/۱۵

تاریخ دریافت: ۹۱/۷/۱۰

چکیده

زمینه و هدف: تروآمبولی (Thromboembolism) ریه ریه همراه با بیماری‌های ایسکمیک (Ischemic) قلبی و حوادث عروقی مغز از سه علت شایع مرگ در جهان بشمار می‌روند. نقش ترومبوفیلی‌ها در ایجاد ترومبوزهای شریانی و وریدی کاملاً تأیید شده می‌باشند. ولی تأثیر این فاکتورها بر سرنوشت بیولوژیک ترومبوامبولی ریه کاملاً شناخته نشده‌اند در این مطالعه سرنوشت بیولوژیک آمبولی ریه در زمینه ترومبوفیلی‌های ارثی و اکتسابی مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

روش کار: در یک مطالعه توصیفی - تحلیلی ۶۰ بیمار مبتلا به ترومبوامبولی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند. در قالب دو گروه با ریسک فاکتورهای ژنتیکی و ریسک فاکتورهای اکتسابی ترومبوامبولی (به ترتیب گروه A و B هر کدام ۳۰ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند. تمام بیماران دو گروه از نظر سرنوشت آمبولی در ارتباط با وجود یا عدم وجود ریسک فاکتورهای ژنتیکی یا اکتسابی و ارتباط آن با رزولوشین (Resolution) لخته خونی در ابتدای مطالعه و شش ماه بعد از درمان مورد بررسی قرار گرفته و نتایج حاصله بین دو گروه مقایسه گردید

یافته‌ها: در کل ۳۱ نفر (۵۶/۴ درصد) از بیماران مرد و ۲۴ نفر (۴۳/۶ درصد) هم زن بودند میانگین سنی کل بیماران مورد بررسی ۴۴/۴±۱۴ سال بود که در محدوده سنی ۲۳-۷۵ سال قرار داشتند. ارتباط پایداری لخته‌های خونی در شریان ریوی شش ماه بعد از درمان با ریسک فاکتورهای ژنتیکی از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p=0.03$).

نتیجه‌گیری: با توجه به وجود ارتباط معنی‌دار بین وجود ریسک فاکتورهای ژنتیکی و سرنوشت آمبولی ریوی می‌توان با اتخاذ تمهیدات خاص پیشگیری و درمانی (از قبیل مهندسی ژنتیک) جلوی بسیاری از عوارض ریوی و مرگ و میر را گرفت که خود بیمار و سیستم درمانی از این موضوع نفع خواهد برد.

کلیدواژه‌ها: آمبولی ریوی، ترومبوفیلی، سی تی آنژیوگرافی.

مقدمه

مطالعه کلاسیک سیر طبیعی یک بیماری منوط به عدم دخالت طبی در طی فاز تشکیل و ایجاد بیماری است. در مورد ترومبوامبولی ریه این شاخه مطالعه همیشه با عوامل مداخله‌گرانه درمانی دستخوش تغییر بوده است. از سوی دیگر فاکتورهای متعدد ارثی و اکتسابی در افزایش ریسک ایجاد ترومبوامبولی ریه کاملاً شناخته و معرفی شده‌اند. در ۱۵ سال گذشته در ادبیات طب به طور چشمگیر بر نقش فاکتورهای ژنتیکی در تمامی انواع آمبولی‌های ریه (همراه با ریسک فاکتور و بدون ریسک فاکتور) به حدی تأکید شده است، که گوئی پاشنه آشیل آمبولی ریه در فاکتورهای ژنتیکی نهفته است. نتایج اکثریت این مطالعات را می‌توان در سه دسته تقسیم بندی

کرد (۱ و ۲).

۱. تأکید بر ریسک نسبی و نه مطلق فاکتورهای ژنتیکی منفرد
۲. مشخص شدن ریسک نسبی عود
۳. عدم تأثیر مطلق روی تشخیص، سیر بیماری و پاسخ به درمان
۴. اطلاعات در مورد میزان و اندازه رزولوشین آمبولی ریه ضد و نقیض می‌باشند. در روند آمبولی ریه لخته‌های خونی حداقل توسط سه مکانیسم اصلی فراگمانتاسیون (Fragmentation)، سیستم فیبرینولیز آندوژن (Endogenous Fibrinolysis) system و کانالیزاسیون مجدد (Recanalization) حل شده و حذف می‌شوند. مطالعات گسترده‌ای با استفاده از اسکن پرفیوژن ریه نشان دادند که با گذشت زمان بهبود چشمگیری در پرفیوژن منطقه

عارضه‌تر می‌باشد و در یک حبس تنفسی توسط بیمار، انجام می‌گیرد. از سی تی آنژیوگرافی ریه برای تشخیص تنگی عروق اصلی ریه، تغییر در سایز عروق لوبر و سگمانتر و تعیین شدت و درصد تنگی عروق ریوی، بزرگی دهلیز و بطن راست، استفاده می‌شود (۵.۴). سی تی آنژیوگرافی ریه اطلاعاتی درباره همودینامیک و مقدار فشار شریان ریوی نمی‌دهد (۶). اطلاعات در مورد اندازه و میزان رزولوشین لخته خونی در آمبولی ریه متناقض می‌باشند. فراگمانتاسیون، فیبرینولیز (Fibrinolysis) لخته توسط فیزیولوژی خود بدن، و ریکانالیزاسیون (Recanalization) از مکانیسم‌های شایع حذف لخته تلقی می‌شوند. دو مورد اخیر هفته‌ها بعد از ایجاد لخته شروع بکار نموده و در فاز حاد نقشی ندارند (۳و۶).

در مطالعه‌ای که بر روی ۵۴ بیمار شامل ۳۵ مرد و ۱۹ زن با میانگین سنی ۵۶ سال انجام شد، شاخص درصد انسداد شریان ریوی بیماران مبتلا به آمبولی ریه در CT آنژیوگرافی را به روش زیر محاسبه گردید. هر یک از شریان‌های ریوی چپ و راست به ۱۰ سگمان تقسیم می‌شود. (سه شاخه برای لوب‌های فوقانی، دو شاخه برای لوب‌های میانی و پنج شاخه برای لوب‌های تحتانی). وجود آمبولی در هر یک از شاخه‌های سگمانی ۱ امتیاز دارد. وجود آمبولی در شاخه‌های پروکزیمال تر به تعداد شاخه‌های سگمانی آن امتیاز می‌گیرد. جهت تعیین شدت انسداد هر شریان برای انسداد نسبی یا وجود پروفیوژن نسبی ۱ امتیاز و برای انسداد کامل یا عدم وجود پروفیوژن ۲ امتیاز تعلق می‌گیرد. وجود آمبولی ایزوله در شاخه‌های ساب سگمانی معادل انسداد نسبی شریان سگمانی در نظر گرفته می‌شود (یک امتیاز) بنابراین حداکثر امتیاز برای انسداد کامل ۴۰ می‌باشد و درصد انسداد شریان ریوی از معادله زیر محاسبه می‌گردد (۷).

= امتیاز محاسبه شده برای بیمار

تعداد شاخه‌های سگمانی حاوی آمبولی × درجه و شدت تنگی

درصد تنگی شریان ریوی محاسبه شده با این روش در مطالعه فوق با درصد تنگی شریان ریوی

آمبولی ریه ایجاد می‌شود. ولی زمان ایجاد بهبودی بر اساس وجود اختلال قلبی ریوی همراه، نوع درمان بکار رفته و سایز لخته کاملاً متغیر بودند (۳).

به دلایلی که هنوز شناخته نشده اند، در نزدیک به ۵۰٪ بیماران بعد از شش ماه درمان لخته بطور کامل پسرفت نکرده بر عکس در مسیر انحرافی ارگانیزاسیون (organization) قرار گرفته و باعث تولید ترومبوز باقیمانده و تنگی شریانهای ریوی می‌شوند (۱-۳).

مطالعه حاضر عمدتاً بر این پایه طراحی شده است، که آیا ریسک فاکتورهای ژنتیکی و یا اکتسابی نقشی در این مسیر انحرافی بهبود لخته خونی دارند، و این ارتباط آیا از نظر آماری معنی‌دار می‌باشند؟

عوامل اکتسابی و ژنتیکی در ایجاد استعداد به ترومبوز آمبولی و ریسی نقش دارند. ترومبوفیلی (Thrombophilia) خطر ایجاد ترومبوز ریوی را به مقدار زیادی بالا می‌برد. دو جهش ژنتیکی اتوزومی شایع که می‌تواند باعث ترومبوز آمبولی ریوی شوند، جهش‌های عامل V لیدن (Leiden) و ژن پروترومبین می‌باشند (۱).

اختصاصی ترین آزمون برای تایید تشخیص قطعی ترومبوز آمبولی ریوی، آنژیوگرافی انتخابی ریوی می‌باشد که می‌تواند آمبولی‌هایی به کوچکی ۲-۱ میلی متر را نیز کشف کند. امروزه CT آنژیوگرافی قفسه سینه جایگزین آنژیوگرافی ریوی تشخیصی شده است. در حال حاضر در جاهایی که امکانات تصویربرداری CT اسکن‌های جدید با ماده حاجب وجود دارد، فقط در مواردی آنژیوگرافی بکار می‌رود که قرار است مداخلات درمانی مثل آمبولکتومی (Embolectomy) با کاتتر یا ترومبولیز (Thrombolysis) با کاتتر برای آن‌ها انجام شود (۲).

در مطالعات متعدد حساسیت و ویژگی CT آنژیوگرافی عروق ریه برای تشخیص ترومبوز آمبولی ریه به ترتیب ۹۳٪ و ۹۸٪ می‌باشد که ارزش آن معادل آنژیوگرافی ریه (استاندارد طلایی) در تایید تشخیص است. با این تفاوت که نسبت به آنژیوگرافی کمتر تهاجمی بوده، سریع‌تر و کم

انجام اسکن، اطلاعات در workstation با ضخامت یک میلی متر با فاصله برش ۰/۵ میلی متر بازسازی شده و به روش (MIP) (Maximum Intensity projection) و (MRP) (Multi Planer Reformatting) مورد بررسی قرار گرفتند و در صورت نیاز، بازسازی سه بعدی به روش Rendering انجام گردید و تشخیص قطعی ترومبوآمبولی حاد ریوی گذاشته شده و به این ترتیب بیماران وارد مطالعه شدند. دو برنامه تشخیصی فوق شش ماه بعد از درمان نیز از هر یک از بیماران بعمل آمد. تمام بیماران دو گروه از نظر سرنوشت آمبولی در ارتباط با وجود یا عدم وجود ریسک فاکتورهای ژنتیکی یا اکتسابی بعد از شش ماه درمان مورد بررسی قرار گرفته و نتایج حاصله را در بین دو گروه بیماران مورد مقایسه قرار دادیم.

در زمان انجام مطالعه بر اساس طرح تحقیقاتی بررسی چند شکلی ژنی در بیماران ترومبوآمبولی ریه مصوب مرکز تحقیقات ریه بیمارانی که فاقد هرگونه ریسک فاکتور شناخته شده برای ترومبوآمبولی ریه بودند از نظر پلی مورفیسم ژنی در مورد ۱۳ ژن قید شده در جدول ۱ مورد بررسی قرار گرفته بودند، انتخاب شده و در صورت مثبت بودن هر یک از آنها، به تعداد ۳۰ بیمار وارد مطالعه نمودیم (بیماران گروه A) بر اساس همین طرح ۳۰ بیمار با ریسک فاکتورهای شناخته شده آمبولی ریه و پروفیل منفی ژنتیکی به عنوان بیماران گروه B وارد مطالعه نمودیم.

معیارهای خروج از مطالعه:

- ۱) بیماری‌های قبلی مانند بیماری‌های دریچه‌ای قلب که منجر به افزایش فشار ریوی شوند.
- ۲) نارسایی احتقانی قلب و بیماری‌های مادرزادی قلب
- ۳) بیماری‌های ریوی شامل بیماری‌های انسدادی ریه مثل آسم و بیماری انسدادی مزمن ریه
- ۴) بیماری‌های بینابینی ریوی
- ۵) شانت‌های داخل ریه
- ۶) مصرف سیگار

محاسبه شده در آنژیوگرافی عروق ریه (به عنوان استاندارد طلایی) قابل مقایسه بوده و بین آنها رابطه معنی داری وجود داشته است (۷).

$100 \times (40/40)$ امتیاز محاسبه شده برای بیمار) = درصد انسداد شریان ریوی

با توجه به اینکه مطالعات اندکی در مورد این موضوع در مراکز تحقیقاتی سراسر دنیا صورت گرفته و از طرفی دیگر با عنایت به اینکه چنین مطالعه‌ای در منطقه ما بر روی بیماران انجام نشده، لذا بر آن شدیم تا با توجه به اهمیت موضوع با انجام تحقیقی، سرنوشت آمبولی در ارتباط با وجود یا عدم وجود ریسک فاکتورهای ژنتیکی یا اکتسابی بعد از شش ماه درمان را بین بیماران مورد بررسی قرار دهیم.

روش کار

در یک مطالعه توصیفی - تحلیلی، ۶۰ بیمار مبتلا به ترومبوآمبولی که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، در قالب دو گروه با ریسک فاکتورهای ژنتیکی و ریسک فاکتورهای اکتسابی ترومبوآمبولی (بترتیب گروه A و B هر کدام ۳۰ نفر) مورد بررسی قرار گرفتند. مدت انجام کل مطالعه ۸ ماه بود که از اول آبان ماه سال ۱۳۸۹ لغایت خرداد ماه سال ۱۳۹۰ جمع آوری اطلاعات اولیه، ارزیابی بیماران و تجزیه و تحلیل داده‌ها صورت پذیرفته است.

در هر یک از بیماران انتخاب شده توسط دستگاه سی‌تی اسکن مولتی اسلایس (Siemens Somatom Sensation 64) که از ماده کنتراست (Schering BG) Ultavis 370 mg سی تی آنژیو ریه بعمل آمد. این ماده کنتراست ماده غیر یونی محلول در آب حاوی ۳۷۰ mg ید در میلی لیتر که حجم ماده کنتراست ۶۰-۷۰ سی سی بود. از روشهای Bolus Trachiking یا Test - bolus برحسب وضعیت بیمار جهت فاصله زمان شروع تزریق کنتراست و انجام اسکن استفاده می گردید. اسکن در حالت خوابیده به پشت (Supine) از ناحیه قاعده گردن تا زیر دیافراگم انجام می گردید. ضخامت برشها ۰/۶ میلی متر بوده و پس از

گونه Bias یا سوگیری در مورد نتایج ایجاد نمی‌کند.

توصیف ریسک فاکتورهای اکتسابی ترومبوآمبولی ریه در بیماران: توصیف ریسک فاکتورهای اکتسابی ترومبوآمبولی ریوی در بیماران گروه B به تفکیک برحسب شیوع آنها در جدول ۲ آورده شده است.

توصیف ریسک فاکتورهای ژنتیکی ترومبوآمبولی ریه در بیماران: بیماران از نظر بیان ژنی به این صورت تقسیم بندی شده بودند که عدد صفر دال بر منفی بودن ژن، عدد یک هترو زیگوت بودن ژن و عدد دو دال بر هموزیگوس بودن ژن مربوطه بود. بیماران مورد بررسی ما در این مطالعه از نظر بیان ۱۳ ژن مورد بررسی قرار گرفتند. بطوریکه در بررسی‌ها مشخص شد بیماران از نظر چندین ژن منفی (عدم بیان ژنی)، چندی ژن هتروزیگوت و از نظر چندین ژن هموزیگوس بودند. توصیف ریسک فاکتورهای ژنتیکی ترومبوآمبولی ریه بیماران گروه A به تفکیک در جدول شماره ۲ جمع آوری شده است.

توصیف و مقایسه میزان تنگی شریان ریوی در ابتدای مطالعه و ترومبوز باقیمانده شش ماه بعد از درمان در بین دو گروه: همانطور که قبلاً نیز اشاره شد، میزان تنگی شریان ریوی یکبار در ابتدای مطالعه و بار دیگر در انتهای شش ماه درمان آمبولی ریوی طبق فرمول ارائه شده در فصل مواد و روش کار محاسبه شد که نتایج آن در ابتدای مطالعه به صورت زیر است:

میزان تنگی شریان ریوی در بیماران با ریسک فاکتورهای ژنتیکی (گروه A) $26/5 \pm 34/2$ درصد بود که در محدوده $1/5 - 85$ درصد قرار داشت.

تفاوت بین دو گروه از نظر میزان تنگی شریان ریوی در ابتدای مطالعه به لحاظ آماری معنی‌دار نبود. و دو گروه با همدیگر همسان بودند.

شش ماه بعد از درمان دو باره برنامه تشخیصی اولیه در مورد تمام بیماران هر دو گروه انجام شد که از بین آنها در مورد ۴ نفر (۱۶ درصد) از بیماران گروه A (دارای ریسک فاکتورهای ژنتیکی)

آنالیز آماری

نتایج به دست آمده به صورت انحراف معیار \pm میانگین و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه نرم افزاری آماری به کاررفته SPSS نسخه ۱۶ است. برای مقایسه متغیرهای کمی از Student's t-test، متغیرهای کیفی از Chi-square و در صورت نیاز Paired t-test استفاده شده است. در تمامی موارد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن $P < 0/05$ از نظر آماری معنی‌دار شناخته شدند.

یافته‌ها

۵ مورد از بیماران گروه A به دلیل عدم دسترسی و عدم مراجعه بعدی جهت انجام سی تی آنژیوگرافی شش ماه بعد، از مطالعه خارج شدند و بدین ترتیب، اطلاعات ۲۵ بیمار گروه مداخله مورد آنالیز قرار گرفته و با گروه کنترل مورد مقایسه قرار گرفت.

توصیف سنی و جنسی: در کل، ۳۱ نفر (۵۶/۴ درصد) از بیماران مرد و ۲۴ نفر (۴۳/۶ درصد) هم زن بودند که به تفکیک گروهی، در گروه A ۱۸ نفر (۷۲ درصد) مرد و ۷ نفر (۲۸ درصد) زن و در گروه B نیز، ۱۳ نفر (۴۳/۳ درصد) مرد و ۱۷ نفر (۵۶/۷ درصد) زن قرار داشتند. میانگین سنی کل بیماران مورد بررسی، $44/4 \pm 14$ سال بود که در محدوده سنی ۲۳-۷۵ سال قرار داشتند. به تفکیک گروهی نیز، میانگین سنی بیمار ان در گروه A، $42/9 \pm 14/2$ سال (۲۳-۶۶) و در گروه B $45/6 \pm 14$ سال (۲۸-۷۵) بود.

توصیف موارد سابقه فامیلی PTE در بیماران مورد بررسی در گروه A، سابقه فامیلی PTE در ۳۲ نفر (۱۲ درصد) مثبت و در ۲۲ نفر (۸۸ درصد) منفی بود. در گروه B نیز سابقه فامیلی PTE، در ۴ مورد (۱۳/۳ درصد) مثبت و در ۲۶ مورد (۸۶/۷ درصد) منفی بود. از این نظر نیز، تفاوت بین دو گروه به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P=0/60$) و دو گروه در این متغیر مورد بررسی مشابه بودند که هیچ

جدول ۱- مقایسه فراوانی ریسک فاکتورهای اکتسابی

تیولوژی	گروه با ریسک فاکتور اکتسابی تعداد=۳۰ نفر
جراحی	۱۲ مورد (۴۰ درصد)
ترومای شدید	۸ مورد (۲۶/۶ درصد)
عدم تحرک طولانی مدت	۴ مورد (۱۳/۴ درصد)
کانسر	۳ مورد (۱۰ درصد)
چاقی شدید	۳ مورد (۱۰ درصد)

در مطالعه ما برخلاف مورد فوق میزان تنگی شریان ریوی در بیماران با ریسک فاکتورهای ژنتیکی (گروه A)، $۳۴/۲ \pm ۲۶/۵$ درصد بود که در محدوده ۸۵-۱/۵ درصد قرار داشت. در گروه بیماران با ریسک فاکتورهای اکتسابی (گروه B) نیز، $۳۳/۶ \pm ۲۵/۴$ درصد بود که در محدوده ۸۵-۳ درصد قرار داشت. تفاوت دو گروه از نظر میزان تنگی شریان ریوی در ابتدای مطالعه به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($p=۰/۹۳$).

در یک پژوهش مشابه دیگر که در اتریش انجام شد، ریسک فاکتورهای ژنتیکی ترومبوآمبولی ریوی یا به عبارتی دیگر جهش‌های ژنی دخیل در PTE را مورد بررسی قرار گرفت (۸). در این مطالعه شایع‌ترین جهش‌های ژنی مرتبط با PTE جهش فاکتور V و جهش در فاکتور II بود و از بین ۱۰۰ بیمار مورد بررسی در مجموع ۱۴ مورد (۱۴ درصد) سابقه فامیلی در مورد ترومبوآمبولی ریوی مثبت بود (۸). در مورد تحقیق ما نیز شبیه مطالعه لانگ در بیماران مورد بررسی در گروه A سابقه فامیلی PTE در ۳ نفر (۱۲ درصد) مثبت و در ۲۲ نفر (۸۸ درصد) منفی بود در گروه B نیز سابقه فامیلی PTE در ۴ مورد (۱۳/۳ درصد) مثبت و در ۲۶ مورد (۸۶/۷ درصد) منفی بود. در مطالعه ما از این نظر تفاوت بین دو گروه به لحاظ آماری معنی‌دار نبود ($P=0/6$) و بصورت تقریباً کامل جهش‌های ژنی مرتبط با ترومبوآمبولی ریوی (شامل ۱۳ جهش ژنی) برای اولین بار در ایران مورد بررسی قرار گرفت که نتایج آن ارائه گردید. همانطور که اشاره گردید، در setting آزمایشگاهی، ژن‌ها از نظر بیان ژنی به این صورت تقسیم بندی شده بودند که عدد صفر دال بر منفی بودن ژن عدد ۱ هتروزیگوت بودن ژن و عدد ۲ دال بر هموزیگوت بودن ژن مربوطه بود بیماران مورد

ترومبوآمبولی ریه همچنان وجود داشت. این در حالی است که در هیچ یک از بیماران گروه B (دارای ریسک فاکتورهای اکتسابی) شواهدی به نفع ترومبوآمبولی وجود نداشت ولخته بطور کامل لیز شده بود.

تفاوت بین دو گروه از نظر باقی ماندن لخته خونی در عروق ریوی، شش ماه بعد از درمان از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p=۰/۰۳$) به عبارتی دیگر ارتباط پایداری آمبولی شش ماه بعد از درمان با ریسک فاکتورهای ژنتیکی تقویت می‌شود.

بحث و نتیجه گیری

همانطور که اشاره گردید، اختصاصی‌ترین آزمایش برای تایید تشخیص قطعی ترومبوآمبولی ریوی، آنژیوگرافی انتخابی ریوی می باشد که می تواند آمبولی‌هایی به کوچکی ۲-۱ میلی متر را نیز کشف کند. امروزه CT آنژیوگرافی قفسه سینه جایگزین آنژیوگرافی ریوی تشخیصی شده است. در حال حاضر فقط در مواردی آنژیوگرافی بکار می رود که قرار است مداخلات درمانی مثل آمبولکتومی با کاتتر یا ترومبولیز با کاتتر برای آنها انجام شود (۲). در طی مطالعه‌ای مشابه شاخص‌های خاصی را برای تعیین میزان انسداد شریان ریوی در بیماران مبتلا به ترومبوآمبولی ریوی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج این مطالعه نشان داد که میزان انسداد شریان ریوی در PTE ارتباط نزدیکی با سرنوشت آمبولی در شاخه‌های ریوی دارد (۷). در این تحقیق که بر روی ۱۵۸ مورد از بیماران مبتلا به PTE صورت گرفت، میزان تنگی شریان ریوی در ابتدا، در گروه با ریسک فاکتورهای ژنتیکی ۴۳ ± ۲۵ درصد، و در گروه مقابل $۳۶/۶ \pm ۱۰/۴$ درصد بود که اختلاف آن از لحاظ آماری معنی‌دار بود ($p=۰/۰۰۰۱$) (۷).

جدول ۲: مقایسه فراوانی ریسک فاکتورهای ژنتیکی در بیماران گروه A

	NORMAL	HETEROZYGOUS	HOMOZYGOUS
FV LEIDEN 1691G/A	14	9	2
FV LEIDEN HR2	7	18	---
MTHF R 677 C/T	17	8	---
FII/PROTHROMBIN	23	2	---
MTHFR 1298A/C	7	14	4
PAI-1	24	1	---
FACTOR XIII	19	6	---
GLYCO Ia	14	9	2
FACTOR VII 353Arg	12	11	2
ACE	8	10	7
tPA	9	8	8
Beta FIBRINOGEN A	24	1	---
Beta FIBRINOGEN C	18	6	1
	NORMAL	HETEROZYGOUS	HOMOZYGOUS
FV LEIDEN 1691G/A	14	9	2
FV LEIDEN HR2	7	18	---
MTHF R 677 C/T	17	8	---
FII/PROTHROMBIN	23	2	---
MTHFR 1298A/C	7	14	4
PAI-1	24	1	---
FACTOR XIII	19	6	---
GLYCO Ia	14	9	2
FACTOR VII 353Arg	12	11	2
ACE	8	10	7
tPA	9	8	8
Beta FIBRINOGEN A	24	1	---
Beta FIBRINOGEN C	18	6	1

بصورت کلی در بیماران $22 \pm 32/2$ درصد بود که در محدوده ۳-۸۰ درصد قرار داشت نسبت به بیماران زن به مرد نیز در این مطالعه تقریباً ۲ به ۱ و میانگین سنی بیماران نیز $61 \pm 18/4$ سال بود.

در مطالعه آندرو شش ماه بعد از درمان مرحله تشخیص CT آنژیوگرافی در بیماران بعمل آمد که تنها در ۲ مورد از آنها آمبولی بصورت کامل از بین نرفته بود و شواهد PTE در این بیماران مشهود بود در مطالعه اشاره شده ارتباط سرنوشت آمبولی با میزان تنگی اولیه شریان ریوی از لحاظ آماری معنی دار بود ($p=0/002$) (۹).

در مطالعه ما نیز شش ماه بعد از درمان دوباره مرحله تشخیص اولیه در مورد تمام بیماران دو گروه انجام شد که از بین آنها در مورد ۴ نفر (۱۶ درصد) از بیماران گروه A (دارای ریسک فاکتورهای ژنتیکی) PTE همچنان وجود داشت این در حالی

بررسی ما در این مطالعه نیز، از نظر بیان انواع ژن‌ها مورد بررسی قرار گرفتند بطوریکه در بررسی‌ها مشخص شد که یک بیمار از نظر چندین ژن منفی (عدم بیان ژنی) چندین ژن هتروزیگوت و از نظر چندین ژن هموزیگوت بود در تحقیق کنونی هم‌نام لنگ، بیشترین فراوانی جهش‌های ژنی در مورد ژن‌های فاکتور V متیلین هیدروفولات ردوکتاز (MTHFR 1298 A/C) جهش ژنی ACE و جهش مربوط به فعال کننده پلاسمینوژن بافتی (tPA intron 8 D/I) بودند.

در طی پژوهش توصیفی-تحلیلی دیگری نشان داده شد که میزان تنگی اندازه گیری شده بوسیله CT آنژیوگرافی بعنوان عامل پیشگویی کننده مهمی در مورد سرنوشت آمبولی ریوی محسوب می‌شود (۹). در این مطالعه که بر روی ۵۹ بیمار مبتلا به ترومبوآمبولی ریوی انجام شد میزان تنگی اولیه

بودند را دارند.

منابع

1. Timothy AM. Natural History of Venous Thromboembolism. Crit Care Clin 2011 27:869-884
2. Micheal M. Thrombophilia: grading the risk. Blood 2009 113:5038-5039
3. Edwin JR, Harry RB, Oudkerk M. Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism 2009: 24-33.
4. Bonderman D, Jakowitsch J, Adlbrecht C. Medical conditions increasing the risk of chronic thromboembolic pulmonary. Thromb Haemost, 2005 93, 512-516.
5. Qassem A Snow V, Barry p. Current Diagnosis of Venus Thromboembolism in Primary Care. Annals of International Medicine, 2007: (146)454-458.
6. Paul G, Charles S. Acute pulmonary embolism: Imaging in the emergency department Radiol Clin Nam, 2000 44, 259-271.
7. Qanadli S, Hajjam M. Baron A. New CT Index to Quantify Arterial Obstruction in Pulmonary Embolism: Comparison with Angiographic Index and Echocardiography, American Roentgen Ray Society, 200: (176) 1415-1420.
8. Lang I, Kerr K. Risk Factors for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. Proc Am Thorac Soc, 2006 3, 568-570.
9. Andrew S, Pezzullo J, Hou D, Smith M. CT Pulmonary Angiography: Quantification of pulmonary Embolus as a Predictor of Patient outcome – Initial Experience. Radiology, 2004 230,831-835.
10. Masollo L, Righini M, Ray P. Prognostic stratification of acute pulmonary embolism: Focus on clinical aspects, imaging, and biomarkers. Vascular Health and Risk Management. 2009; (5)567-575.

است که در هیچ یک از بیماران گروه B (دارای ریسک فاکتورهای اکتسابی) شواهدی به نفع PTE وجود نداشت در موارد منفی لخته بصورت کامل طی فرآیند فیبرینولیز حل شده بود و در CT آنژیوگرافی مجدد شواهدی به نفع آمبولی ریوی وجود نداشت تفاوت دو گروه مورد بررسی از نظر میزان باقی ماندن PTE شش ماه بعد از درمان از لحاظ آماری معنی دار بود ($p=0/03$).

مشابه مطالعه ما، در مطالعه دیگری نیز میزان تنگی شریان ریوی و ارتباط سرنوشت آمبولی ریوی با ریسک فاکتورهای ژنتیکی و اکتسابی مورد بررسی قرار گرفتند در این مطالعه نیز ارتباط بین سرنوشت آمبولی و وجود ریسک فاکتورهای ژنتیکی ارتباط معنی داری وجود داشت ($p=0/01$) (۱۰).

در مطالعه اشاره شده از بین ریسک فاکتورهای اکتسابی که زمینه را برای PTE مهیا کرده بود فراوانی ریسک فاکتور جراحی و استراحت طولانی مدت در بستر بیش از همه موارد دیگر است در حالیکه در مطالعه ماه، از بین گروه با ریسک فاکتورهای اکتسابی جراحی در ۴۰ درصد موارد و ضربه در ۲۶/۶ درصد موارد به ترتیب بیشترین ریسک فاکتورهای اکتسابی ترومبوآمبولی ریوی بودند (۱۰).

با توجه به وجود ارتباط معنی دار بین وجود ریسک فاکتورهای ژنتیکی و سرنوشت آمبولی ریوی می توان با اتخاذ تمهیدات خاص پیشگیری و درمانی (از قبیل مهندسی ژنتیک) جلوی بسیاری از عوارض ریوی و مرگ و میر را گرفت که در نتیجه آن خود بیمار و سیستم درمانی از این موضوع نفع خواهد برد.

تقدیر و تشکر

این مقاله بخشی از پایان نامه آقای دکتر علیرضا خرمی فر در مقطع دستیاری داخلی با راهنمایی آقای دکتر محمدرضا غفاری و مشاوره آقای دکتر خلیل انصاری است که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی تبریز در سال ۱۳۹۰ و با کد ۲/۴-۹۰/۳ انجام گرفته است.

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی از تمامی پرسنلی که به نحوی در انجام کارهای پژوهش سهیم

Thrombophilia and Biological Fat of Pulmonary Embolism

Mohammad Reza Ghaffary, MD. Assistant Professor of Internal Medicine, Tuberculosis and Lung Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (*Corresponding author)

mohammadrezaghaffary@gmail.com

Khalil Ansarin, MD. Professor of Internal Medicine, Tuberculosis and Lung Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. kansarin@yahoo.com

Ebrahim Sakhinia, PhD of Human Genetics, Tuberculosis and Lung Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. esakhinia.yahoo.uk.com

Ali Reza Khoramifar, MD, Resident of Internal Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran. akhorami@yahoo.com

Abstract

Background: Pulmonary embolism (PE) and deep venous thrombosis (DVT) constitute one of the “big three” cardiovascular killers, along with myocardial infarction and stroke. Although thrombophilia play major and well documented role in pathogenesis of arterial and venous thromboembolism, but the effect of thrombophilia in biological fat of thromboembolism is not well recognized. The role of acquired and hereditary thrombophilia in biological fat of thromboembolism are our main purpose in this study.

Methods: Methods: 60 patients with diagnosed thromboemboli were assessed in two groups based on genetic and acquired risk factors of thromboemboli (group A and B each with 30 patients). All cases were evaluated considering the genetic or acquired factors and the relation with pulmonary artery residual thrombosis at the beginning and 6 months after treatment and compared with each other.

Results: 31(56.4%) patients were male and 24 (43.6%) female. The mean age was 44.4 ± 14 in the range of 23 to 75 years. The relation between pulmonary artery clot stability and genetic factors was significant ($p=0.03$) but there was no correlation between pulmonary artery pressure and genetic or acquired risk factors ($p=0.24$).

Conclusions: Considering the relation between genetic risk factors and the history of pulmonary thromboemboli many pulmonary complications and mortality may be avoided by preventive and therapeutic measures (as in genetic engineering) beneficial for the patients and health care system.

Keywords: CT angiography, Pulmonary emboli, Risk factors.