Archive of SID

شیوع کمبود فاکتور XIII و تست مختل حلالیت لخته در استان سیستان و بلوچستان

دکتر پیمان عشقی[۱]، دکتر حسن ابوالقاسمی[۲]، دکتر اسماعیل صانعی مقدم[۳]، محمد جاذبی[۴]، دکتر علی عمید[۵]

Title: *Prevalence of factor XIII deficiency and abnormal clot solubility test in Sistan and Baluchestan province, Iran.*

Authors: *Eshghi P,(MD); Abolghasemi H,(MD); Sanei Moghaddam E,(MD); Jazebi M,(MSc); Amid A,(MD).*

Introduction: *Factor XIII deficiency is a very rare bleeding disorder. It's prevalence is estimated to be 1 in 1-2 million. This study was carried out to measure the prevalence of deficiency and it's clinical picture in Sistan and Baluchestan province with a population of 1.5 million and a very high rate of consanguinity.*

Methods: *During 1997-2002 all patients admitted in or referred to our hospital (which is the only center in the province with sub-specialty for bleeding disorders) with bleeding complaints, delayed wound healing, delayed umbilical bleeding or recurrent abortions and had normal routine coagulation tests, were screened by clot solubility test (1% monochloroacetic acid). Since 2001 the diagnosis has confirmed by measurement of plasma factor XIII levels.*

Results: *We were able to detect 44 patients with abnormal clot solubility tests; among them, we performed factor XIII level measurement in 13 patients, which all had low factor XIII levels. Most common symptoms were delayed umbilical bleeding (84%) echymosis and hematoma (69%) and delayed wound healing (66%). Intracranial bleeding occurred in 4 patients with abnormal clot solubility, resulted in 1 case of death and another case of hemiplegia. There was no patient referred for recurrent abortions.*

Conclusion: *The prevalence of factor XIII deficiency is very high in this area and is the second most common congenital bleeding disorder related to coagulation factor deficiencies in this province (17%). DNA analysis studies are needed to explain this finding.*

Keywords: *Factor XIII deficiency, prevalence, bleeding disorders, delayed umbilical bleeding, intracranial bleeding, recurrent abortions, Sistan and Baluchestan,*

۱- گروه خون و سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زاهدان

۲- گروه خون و سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله

۳- سازمان انتقال خون زاهدان

۴- آزمایشگاه انعقاد خون، مرکز درمانی جامع هموفیلی تهران

۵- محقق، پژوهشکده طب رزمی- مرکز تحقیقات بهداشت نظامی

www.SID.ir

Archive of SID

چکیده:

مقدمه: *بیماری کمبود فاکتور* XIII *یک بیماری بسیار نادر خونریزی‌دهنده است و شیوع آن یک در۲-۱ میلیون نفر تخمین زده می‌شود. این مطالعه جهت سنجش شیوع کمبود فاکتور* XIII *و بررسی علایم آن در استان سیستان و بلوچستان با جمعیتی در حدود ۱/۵ میلیون نفر و آمار بالای ازدواج فامیلی انجام گرفت.*

روش کار: *از سال۱۳۷٦ تا انتهای سال ۱۳۸۱ تمامی بیمارانی که با علایم خونریزی، تأخیر در بهبود زخم، خونریزی از بند ناف یا سقط‌های متعدد به بیمارستان حضرت علی‌اصغر(ع) زاهدان یا سازمان انتقال خون استان (تنها مراکز تخصصی بیماری‌های انعقادی در استان) مراجعه کرده بودند، درصورتیکه تستهای روتین انعقادی نرمال داشتند، تست حلاحیت لخته در محلول مونوکلرواستیک اسید ۱٪ برای آنها انجام می‌شد. از ابتدای سال ۱۳۸۱ نیز سطح سرمی فاکتور* XIII *اندازه‌گیری شده است.*

یافته‌ها: *دراین مدت ٤٤ بیمار با تست حلالیت لخته مختل شناسایی شدند که در ۱۳ مورد، سطح فاکتور* XIII *اندازه‌گیری شد که در تمامی موارد سطح سرمی فاکتور پایین بود. شایع‌ترین علایم: خونریزی تأخیری از بند ناف (۸٤٪)، اکیموز و هماتوم (٦۹٪) و تأخیر در بهبود زخم (٦٦٪) بوده است. خونریزی درون‌مغزی در ٤ بیمار رخ داد که یک مورد منجر به مرگ و یک مورد منجر به همی‌پلژی گشت.*

نتیجه‌گیری: *شیوع کمبود فاکتور* XIII *در این استان بسیار بالاست و دومین بیماری شایع ناشی از اختلال فاکتورهای انعقادی می‌باشد (۱۷٪) که برای بررسی علت این امر، نیاز به بررسی‌های ژنتیکی می‌باشد.*

گل‌واژگان: *کمبود فاکتور* XIII*، فراوانی، بیماری‌های خون‌ریزی دهنده، خون‌ریزی تأخیری از بند ناف، خونریزی درون‌مغزی، سقط‌های مکرر، سیستان و بلوچستان*

مقدمه:

فاکتور XIII یا فاکتور تثبیت کنندهٔ فیبرین، یک زیموژن می‌باشد که در پلاسما به صورت تترامر (A_2B_2) و در بعضی از سلول‌ها به صورت دی‌مر (A_2) وجود دارد (۴-۱). فرم فعال فاکتور XIII تحت تأثیر ترومبین و با تنظیم توسط فیبرین و کلسیم ایجاد شده (۵) و دارای نقش ترانس‌گلوتامیناسیون می‌باشد و باعث ایجاد پیوند کووالان به صورت ε(γ-glutamyl)lysyl می‌گردد (۶). مهمترین سوبسترای فاکتور XIII مونومرهای فیبرین می‌باشد(۷). این فاکتور با ایجاد پیوند کووالان در بین مونومرهای فیبرین باعث ایجاد پلی‌مرهای فیبرین و تشکیل یک زنجیرهٔ مستحکم‌تر و مقاوم‌تر در برابر تجزیه می‌شود (۶و۸) بطوریکه برای مثال باعث پایداری لخته در محیط اوره ۵ مولار و یا محلول مونوکلرواستیک اسید ۱٪ می‌گردد (۱۲و۱۳).

کمبود فاکتور XIII یک بیماری بسیار نادر می‌باشد و به دو صورت ارثی و اکتسابی دیده می‌شود(۱۴). نوع ارثی کمبود فاکتور XIII که دارای وراثت اتوزوم مغلوب است و نخستین بار در سال ۱۹۶۰ توسط دوکرت توصیف شد (۱۵)، بسیار نادر می‌باشد و شیوع آن در حدود یک در ۲-۱ میلیون نفر تخمین زده شده است. رخداد این بیماری ناشی از جهش در ژن‌های این فاکتور می‌باشد (ژن جزء A در6p و ژن جزء B در 1q) (۱۶و۱۷). این جهش‌ها باعث اختلال در ایجاد یک پروتئین پایدار و فعال گشته که با توجه به نوع اختلال، شدت مشکلات بالینی متفاوت خواهد بود (۲).

اما فرم اکتسابی کمبود فاکتور XIII اختلال شایعتری است و در اثر عوامل گوناگون مثل: اختلال در ساخت (مشکلات حاد و یا مزمن کبدی) (۱۸)، افزایش مصرف (مشکلات هماتولوژی) (۱۹)، سپتیسمی (۲۰)، انعقاد داخل عروقی منتشر (DIC) (۱۹)، گاسترودئودنیت اروزیو خونریزی دهنده (۲۱)، بیماری‌های التهابی روده (IBD) (۲۲) و بدنبال خونریزی بعد از اعمال جراحی (۲۳) ایجاد می‌شود.

علایم کمبود فاکتور XIII شامل: ۱- خونریزی‌های تأخیری مکرر (خودبخودی و یا پس از تروما) (۲۴)، به صورت خونریزی از بند ناف (شیوع ۸۰٪) (۲۵)، خونمردگی گسترده زیر پوستی، خونریزی از مخاطات (۲۴)، خونریزی مفصلی بخصوص در اطراف مفصل (شیوع ۲۵٪) (۲۴و۲۶) خونریزی درون‌نسجی و درون عضلانی (۲۴) و خونریزی درون‌مغزی (شیوع ۳۰٪) (۲۴)، ۲- تأخیر در

www.SID.ir

Archive of SID

بهبود زخم (شیوع ۱۵٪) (۲۴) و ۳- سقط‌های مکرر خودبخودی (شیوع ۱۰۰٪) (۲۷) می‌باشد.

جایگاه ویژه فاکتور XIII در آبشار انعقادی و نقش این عامل در تثبیت لخته پس از ایجاد فیبرین و عدم ارتباط آن با تعداد و عملکرد پلاکت باعث می‌شود که تمامی تست‌های عادی انعقادی (PT, PTT, BT) و شمارش و عملکرد پلاکت در کمبود این فاکتور عادی باشند. بنابراین وجود علائم بالینی ذکر شده و نرمال بودن کلیه تست‌های تشخیصی باید شک به کمبود فاکتور XIII را برانگیزد و تست‌های غربالگری برای کمبود فاکتور XIII (حلالیت لخته درمحیط اورهٔ ۵ مولار و یا محلول مونوکلرواستیک اسید ۱٪) (۱۲و۱۳) انجام شود. تشخیص قطعی توسط ELISA و یا سنجش عملکرد میزان فعالیت، مسجل می‌گردد (۲۸).

درمان به صورت تزریق فاکتور XIII می‌باشد (۲۹). مصرف کورتیکواستروییید و سیکلوفسفاماید با دوز کم نیز در درمان موارد اکتسابی مفید بوده است (۳۰).

با توجه به مشاهده موارد متعددی از بیماران با علایم کمبود فاکتور XIII و نرمال بودن کلیه تست‌های روتین انعقادی، این مطالعه برای بررسی فراوانی کمبود فاکتور XIII و علایم این بیماری در استان سیستان و بلوچستان انجام گرفت.

روش کار:

از اواسط سال ۱۳۷۶، کلیه بیمارانی که با علائم کمبود فاکتور XIII یعنی خونریزی‌های تأخیری مکرر، خونریزی بند ناف، خونمردگی‌های گسترده زیر پوستی، خونریزی از مخاطات، خونریزی‌های مفصلی، درون عضلانی یا درون مغزی، تأخیر در بهبود زخم و یا سقط‌های مکرر خودبخودی به کلینیک فوق تخصصی خون بیمارستان علی اصغر و یا آزمایشگاه انعقاد خون سازمان انتقال خون زاهدان، جهت تشخیص بیماری مستقیماً مراجعه کرده و یا با توجه به منحصر بودن دو مرکز فوق در تشخیص بیماریهای خونریزی دهنده، از سایر مراکز درمانی استان ارجاع داده می‌شدند، در صورتیکه شمارش کامل سلولهای خونی، شمارش و عملکرد پلاکت، BT، PT، PTT، TT آنها همگی نرمال بود، با شک به کمبود فاکتور XIII، تست حلالیت لخته در محلول مونوکلرواستیک اسید ۱٪ بعمل می‌آمد. در صورتیکه لخته تشکیل شده که به ظاهر در سرم بیمار و در نرمال سالین پایدار بود، در محلول مونوکلرواستیک اسید ۱٪ در مدت کمتر از ۳۰ دقیقه (نرمال ۱۲۰ دقیقه) لیز می‌شد، بیمار با تشخیص احتمالی کمبود فاکتور XIII ، تحت درمان با رسوب کرایو به صورت ۱ کیسه به ازای هر ۵ کیلوگرم از وزن بدن و ادامه درمان بصورت ماهیانه (با توجه به نیمه عمر طولانی فاکتور XIII) قرار می‌گرفت. به علت عدم دسترسی به تست‌های اختصاصی سنجش فاکتور XIII تا قبل از سال ۱۳۸۱، اندازه‌گیری سطح سرمی فاکتور XIII به روش ELISA (Pefa kit; Pentapharm Ltd.) فقط در ۱۰ بیمار مراجعه کننده با تست مختل حلالیت لخته و ۳ برادر یا خواهر آنها که قبلا با تشخیص احتمالی کمبود فاکتور XIII تحت درمان با رسوب کرایو قرار داشتند و یک ماه از تاریخ دریافت رسوب کرایو آنها گذشته بود انجام گرفت. سپس فرم‌های اطلاعاتی مخصوص شامل ویژگی‌های فردی، علت مراجعه و سایر شکایات و یافته‌های پزشکی در حال حاضر و در گذشته، سابقهٔ مشکلات پزشکی در خانواده، نسبت فامیلی پدر و مادر و همچنین آدرس محل سکونت بیماران تکمیل می‌گردید. سپس کارت مخصوص تحویل بیماران می‌گردید تا نسبت به ادامه درمان اقدام کرده و در صورت هر گونه خونریزی و یا سایر مشکلات بالینی به بیمارستان مراجعه نموده و بررسی شوند. اخیرا نیز با جمع‌آوری پلاسمای منجمد در منهای ۷۰ درجه و استخراج DNA بیماران و هماهنگی با سایر مراکز داخلی و خارجی جهت تعیین نوع موتاسیون مربوطه، در صدد تکمیل شناسنامه اطلاعاتی این بیماران می‌باشیم که نتایج آن هنوز بدست نیامده است.

یافته‌ها:

در مدت ۵ سال (۱۳۷۶-۱۳۸۱) ۴۴ بیمار با تست مختل حلالیت لخته در محلول مونوکلرواستیک اسید ۱٪ شناسایی شدند که در ۱۳ مورد از آنها سطح فاکتور XIII به‌روش ELISA اندازه‌گیری شد. در ۱۰ مورد سطح فاکتور XIII کمتر از ۵٪ بوده است که تشخیص قطعی کمبود فاکتور XIII داده شد. در ۳ مورد دیگر (که همگی دارای خواهر یا برادری با تشخیص قطعی کمبود فاکتور XIII بوده‌اند) تست سنجش فاکتور XIII، ۱ ماه پس از آخرین دریافت رسوب کرایو انجام گرفت که نتایج آن ۶۱٪، ۴۸٪ و ۵۲٪ بوده است.

جدول ۱- ویژگی‌های فردی بیماران

ویژگی	بیماران با تست حلالیت مختل	بیماران با تشخیص قطعی
تعداد	۴۴ نفر	۱۳ نفر
پسر	۲۷ نفر (۶۱٪)	۸ نفر (۶۲٪)
دختر	۱۷ نفر (۳۹٪)	۵ نفر (۳۸٪)
تعداد خانواده	۳۳ خانواده	۱۰ خانواده
تعداد تیره	۲۱ تیره	۷ تیره
تعداد بیماران با نسبت خانوادگی والدین	۳۱ نفر (۷۰٪)	۱۳ نفر (۱۰۰٪)

www.SID.ir

Archive of SID

ویژگی‌های فردی بیماران با تست مختل حلالیت لخته و بیماران با تشخیص قطعی کمبود فاکتور XIII در جدول ۱ خلاصه شده است.

شایعترین علائم در زمان تشخیص اکیموزهای مکرر، هماتوم و خونریزی‌های طولانی مدت از محل زخم‌ها بوده است (جدول ۲).

جدول ۲- علائم و یافته‌های بالینی در بدو تشخیص

علائم و یافته‌ها	بیماران با تست حلالیت مختل لخته	بیماران با تشخیص قطعی
	تعداد (درصد)	تعداد (درصد)
اکیموز مکرر و هماتوم	۳۲ (۷۲)	۹ (۶۹)
خونریزی‌های طولانی مدت از محل زخم	۲۸ (۶۳)	۸ (۶۱)
خونریزی از بینی و لثه	۱۰ (۲۲)	۲ (۱۵)
خونریزی پس از عمل جراحی یا کشیدن دندان	۸ (۱۸)	۳ (۲۳)
خونریزی بند ناف	۶ (۱۳)	۲ (۱۵)
خونریزی از محل ختنه	۳ (۶)	۲ (۱۵)
هماتروز	۳ (۶)	۰ (۰)

با وجود اینکه در شرح حال ۳۶ نفر (۸۲٪) از بیماران خونریزی طولانی مدت از بند ناف دیده می‌شود، اما تنها ۶ بیمار (۱۷٪ از بیماران دارای این علامت و ۱۴٪ از کل بیماران) با این علامت تشخیص داده شده‌اند. ۱۸ نفر از بیماران ۱۰۷ مورد حوادث منجر به بستری داشته‌اند که جمعاً، تعداد روزهای بستری ۶۷۸ روز بوده است (۶/۵ روز بستری در هر مورد بطور میانگین) و شایعترین علت بستری هماتوم سر و گردن و هماتوم تنه و اندام بوده است (جدول ۳). جمعاً ۹ بیمار (۲۰٪) هماتروز داشته‌اند که منجر به ۲۱ مورد بستری گشته است.

جدول ۳- علائم منجر به بستری قبل از شروع پروفیلاکسی و دفعات آنها

علت بستری	بیماران با تست حلالیت مختل	بیماران با تشخیص قطعی
هماتوم	۷۸	۴۷
سر و گردن	۴۰	۲۵
تنه و اندام	۳۸	۲۲
هماتروز	۲۱	۱۶
مفاصل بزرگ	۱۵	۱۲
مفاصل کوچک	۶	۴
خونریزی درون مغزی	۵	۲
خونریزی محل تزریق عضلانی	۱	۱
خونریزی بدنبال ختنه	۱	۱
خونریزی اداری	۱	۰
کل دفعات	۱۰۷	۶۷

۵ مورد خونریزی CNS در ۴ بیمار (۱پسر و ۳ دختر) روی داده است که منجر به یک مورد مرگ در پسری ۸ ساله و یک مورد همی‌پلژی در یک دختر ۱۰ ساله گشته است. هیچ مورد بیماری با شکایت سقط‌های مکرر خودبخودی به این مرکز ارجاع داده نشد. همچنین پس از درمان با رسوب کرایو و ادامه آن بصورت ماهیانه جهت پروفیلاکسی، در هیچ یک از بیماران مشکلات مجدد ناشی از کمبود فاکتور XIII و یا عارضهٔ ناشی از درمان، واکنش آلرژیک و انتقال بیماری‌های ویروسی تاکنون مشاهده نشده است.

بحث و نتیجه‌گیری:

بیماری کمبود فاکتور XIII یک بیماری نادر ارثی است. سایر گزارشات ارائه شده در مورد این بیماری، همواره در تعداد بسیار محدود بوده است. بطوریکه مثلاً تعداد موارد شناخته شده در انگلستان، ۲۶ مورد می‌باشد (۳۱) و در جامع‌ترین بررسی انجام شده به صورت مروری که توسط سازمان تحقیقات بیماری‌های انعقادی اروپا در سال ۱۹۹۶ انجام شده ۷۲ مورد می‌باشد (۳۲). این بیماری در نژادها و کشورهای مختلف گزارش شده است. اگر چه مطالعه‌ای در مورد تفاوت در میزان جهش در ژن فاکتور XIII در بین نژادهای مختلف وجود ندارد، اما به علت نحوه انتقال بیماری به صورت اتوزوم مغلوب، انتظار می‌رود که بروز این بیماری در جمعیت‌های با میزان بالاتر ازدواج‌های فامیلی، بیشتر باشد. متاسفانه آمار دقیقی از شیوع این بیماری در کشورمان و بخصوص در استان سیستان و بلوچستان در دسترس نبوده است. بهمین جهت این مطالعه به‌منظور بررسی شیوع و چگونگی علائم این بیماری در استان سیستان و بلوچستان انجام گرفت. در این مطالعه موفق به تشخیص قطعی ۱۳ مورد کمبود فاکتور XIII شدیم. ده مورد از آنها به وسیله سنجش سطح فاکتور XIII به روش ELISA انجام گرفت. در ۳ مورد دیگر از بیماران تشخیص قطعی کمبود فاکتورXIII به دلیل داشتن علائم مشابه خونریزی، تستهای مختل حلالیت لخته و داشتن برادر یا خواهری که دارای تشخیص قطعی کمبود فاکتور XIII بودند، مسجل شد. اگر چه سطح فاکتور XIII در این بیماران کاهش یافته بود، ولی به اندازه تشخیصی پایین نبود که این امر به دلیل دریافت رسوب کرایو در یک ماه قبل از انجام آزمون بوده است.

به علاوه در این مطالعه موفق به تشخیص ۳۱ مورد بیمار دیگر با تست مختل حلالیت لخته در محلول مونوکلرواستیک اسید ۱٪ گشتیم. متاسفانه به دلیل در اختیار نبودن آزمون اختصاصی جهت سنجش سطح فاکتور در زمان تشخیص و همچنین تحت درمان بودن این بیماران با رسوب کرایو،

www.SID.ir

Archive of SID

تشخیص قطعی به روش ELISA در این بیماران انجام نگرفت. اما با توجه به این امر که تشخیصی بودن آزمون حلالیت لخته برای کمبود فاکتور XIII در گزارشات مختلف بالای ۷۰٪ ذکر شده و این نکته که در جمعیت مورد تحقیق، ۱۰۰٪ بیمارانی که تحت آزمون سنجش سطح فاکتور به روش ELISA قرار گرفتند دارای کاهش سطح این فاکتور بودند، بنظر می‌رسد که اکثریت بیماران شناسایی شده با تست مختل حلالیت لخته، دارای کمبود فاکتور XIII باشند.

نتایج حاصل از این مطالعه ۱۳ مورد تشخیص قطعی (شیوع یک در صدهزار) و ۳۱ مورد با تشخیص احتمالی کمبود فاکتور XIII بیانگر شیوع بالای این بیماری در این استان می‌باشد. اگرچه به علت وجود نسبت بالای ازدواج فامیلی در این استان شیوع بالای این بیماری و سایر بیماری‌های اتوزوم مغلوب قابل انتظار میباشد، اما نسبت بسیار بالای این بیماری در بین بیماری‌های انعقادی در استان (۱۷٪ از بیماری‌های خونریزی دهندهٔ ناشی از کمبود فاکتورهای انعقادی) در مقایسه با سایر مناطق کشور و نیز سایر کشورها قابل توجه است (جدول ۴).

جدول ۴- نسبت بیماریهای خونریزی دهندهٔ ناشی از کمبود فاکتورهای انعقادی در استان سیستان و بلوچستان و مقایسهٔ آن با انگلستان و ایتالیا[۳۱]

فاکتور	سیستان و بلوچستان		انگلستان	ایتالیا
VIII	۴۷ مورد	٪۶۱	٪۷۷	٪۸۰
XIII	۱۳	٪۱۷	٪۰/۵	٪۰/۷
IX	۹	٪۱۲	٪۱۶	٪۱۵
I	۵	٪۶	٪۰/۲	٪۰/۲
V	۲	٪۲	٪۰/۶	٪۰/۵
XI	۱	٪۱	٪۳/۳	٪۱/۳

بهمین جهت برای مطالعهٔ احتمال تأثیر ویژگی‌های ژنتیکی در بروز بالای این بیماری در استان سیستان و بلوچستان، به بررسی‌های دقیقتر نیاز است. از طرف دیگر به علت فقر بهداشتی در این منطقه، معتقدیم که این تعداد تنها بخشی از بیماران موجود می‌باشد. این امر بسیار مهم است چرا که عدم تشخیص می‌تواند منجر به عواقب وخیمی گردد که یک مورد مرگ و میر و یک مورد همی‌پلژی ناشی از خونریزی درون مغزی، از آن نمونه است. در واقع شیوع خونریزی درون مغزی در این بیماری از سایر بیماری‌های خونریزی دهنده بیشتر است (۲۵). به علاوه گزارشاتی وجود دارد که بیانگر احتمال رخداد این حوادث درسنین بسیار پایین (۳ ماهگی) (۲۵) می‌باشد که ضرورت سرعت در تشخیص را بیان می‌کند. وجود علامتی تقریباً اختصاصی برای این بیماری (خونریزی طولانی مدت بند ناف) و با شیوع نسبتاً بالا(۸۰٪) (۲۵) در روزهای اولیه زندگی و همچنین، نتایج آزمایشگاهی ویژه این بیماری (نرمال بودن تست‌های روتین انعقاد خون در حضور خونریزی‌های مکرر)، امکان تشخیص سریع و به موقع این بیماری را فراهم می‌آورد. همچنین درمان مؤثر برای این بیماری موجود است که تاکنون نمونه‌ای از عوارض سوء این درمان گزارش نشده است. در بیماران تشخیص داده شدهٔ ما از ۳۶ نفری که دارای علامت خونریزی طولانی مدت بند ناف بودند، فقط ۶ نفر با این علامت تشخیص داده شده‌اند.

نکته مهم دیگر در این بررسی، تعداد کم خونریزی‌های درون مغزی (۱۱ ٪ از بیماران با تشخیص احتمالی و ۱۵٪ از بیماران با تشخیص قطعی) در مقایسه با سایر گزارشات (۳۰٪) (۲۴) و همچنین عدم وجود گزارشی در مورد سقط‌های مکرر و خودبخود، در مقایسه با سایر گزارش‌ها که در صورت عدم درمان احتمال رخداد این عارضه را ۱۰۰٪ بیان می‌کنند (۲۷)، می‌باشد. این امر، در کنار میانگین بالای سن تشخیص بیانگر غفلت در تشخیص می‌باشد و توجه به این بیماری را در اقدامات تشخیصی در موارد خونریزی‌های درون مغزی و سقط‌های مکرر خوبخودی، توسط متخصصین جراحی مغز و اعصاب و متخصصین زنان و زایمان الزامی می‌کند.

غیر از موارد ذکر شده، سایر یافته‌ها در گزارش ما (مثل نسبت بیماری در بین دو جنس، شیوع بالای بیماران با خونریزی طولانی مدت بند ناف، خونریزی‌های مکرر تأخیری و همچنین نسبت کمتر همارتروز در این بیماری نسبت به بیماری کمبود فاکتور VIII) (۲۴) با سایر گزارشات ارائه شده، یکسان به نظر می‌رسد.

در نهایت، آمار بالای این بیماری و همچنین عوارض خطرناک این بیماری در صورت عدم درمان، ضرورت دسترسی به روش‌های تشخیصی دقیق (سنجش فعالیت فاکتور XIII در پلاسما، ELISA) و روش‌های درمانی مناسب (فاکتورXIII خالص شده) را در این منطقه محروم، دو چندان می‌کند. همچنین شناخت انواع جهش‌های ژنتیکی و انجام مشاوره‌های قبل از ازدواج برای کاهش آمار این بیماری، ضروری به نظر می‌رسد.

تشکر و قدردانی:

در خاتمه از عنایت و راهنمایی و کمک‌های فراوان استاد گرانقدر جناب آقای دکتر فریدون علا که در تأیید آزمایشگاهی یافته‌های ما نقش اصلی را ایفا نمودند، کمال تشکر را داریم.

www.SID.ir

Archive of SID

References:

1- Robbins KC. A study on the solubility of fibrin clots. Science 1948; 108: 280a.
2- Muszbek L, Yee V, Havessy Z. Blood coagulation factor XIII: Structure and function. Thromb Research 1999; 94: 271-305.
3- Schwartz ML, Pizzo SV, Hill RL, et al. Human factor XIII from plasma and platelets. Molecular weight, subunit structure, proteolytic activation and cross-linking of fibrinogen and fibrin. J Biol Chem 1973; 248: 1395-407a.
4- Bishop PD, Teller DC, Smith RA, et al. Expression, purification and characterization of human factor XIII in *Saccharomyces cerevisiae*. Biochemistry 1990; 29: 1861-9.
5- Curtis CG, Brown KL, Credo RF, et al. Calcium dependent unmasking of active center cystein during activation of fibrin stabilizing factor. Biochemistry 1974; 13: 3774-80.
6- Folk JA, Finalyson JS. The epsilon(gamma-glutamil)lysine crosslink and catalytic role of transglutaminases. Adv Protein Chem 1997; 31: 1-133.
7- Lorand L. Fibrin clots; some properties of the "serum factor". Nature 1950; 166: 694-6a.
8- Mellanby J, Pratt CLG. Calcium and blood coagulation. Proc Roy Soc B 1993; 128: 201-13.
9- Ichinose A, Aoki N. Reversible cross-linking of a2-antiplasmin inhibitor to fibrinogen by fibrin-stabilizing factor. Biochim Biophys Acta 1982; 706: 158-64.
10- SakataY, Aoki N. Cross-linking of a2-plasmin inhibitor and fibronectin to fibrin by fibrin-stabilizing factor. J Clin Invest 1980; 65: 290-7.
11- Sakata Y, Aoki N. Significanse of cross-linking of a2-plasmin inhibitor to fibrin in inhibition of fibrinolysis and in hemostasis. J Clin Invest 1984; 69: 536-42.
12- Loewy AG, Veneziale C, Forman M. Purification of the factor involved in formation of urea-insoluble fibrin. Biochim Biophys Acta 1957; 26: 670-1a.
13- Ragaz S, Kemp G, Furlan M, et al. Bleeding disorder with abnormal wound healing, acid-soluble clots and normal factor XIII. Thromb Haemost 1976; 36(3): 537-41a.
14- Board PG, Losowsky MS, Miloszewski KJA. Factor XIII: Inherited and acquired deficiency. Blood Rev 1993; 7: 229-42.
15- Duckert F, Fung E, Shmerling DH. A hitherto undiscribed congenital haemorrhagic diathesis probably due to fibrin stabilizing factor deficiency. Thromb Diath Haemorrh 1960; 5: 179-86a.
16- Board PG, Webb GC, McKee J, et al. Localization of the coagulation factor XIII A-subunit gene (F13A) to chromosome bands 6p24-25. Cytogenet Cell Genet 1988; 48: 25-7.
17- Webb GC, Coggan M, Ichinose A, et al. Localization of the coagulation factor XIII B-subunit gene (F13A) to chromosome bands 1q31-32.1 and restricted fragment length polymorphism at the locus. Hum Genet 1989; 81: 157-60.
18- Makris M, Preston FE, Triger DR, et al. Hepatitis C antibody and chronic liver disease in haemophilia. Lancet 1990; 335(8698): 1117-9.
19- Ballerini G, Guerra S, Rhodeghiero F, et al. A contribution to the pathology of acquired plasma factor XIII deficiency. Semin Thromb Hemost 1985; 11(4): 375-61.
20- Witte J, Jochum M, Scherer R, et al. Distribution of selected plasma proteins in hyperdynamic septic shock. Intensive Care Med 1982; 8(5) : 215-22.
21- Nilsson IM, Bergentz SE, Wilander O, et al. Erosive haemorrhagic gastroduodenitis with fibrinolysis and low factor XIII. Ann Surg 1975; 182: 677-82.
22- Suzuki R, Toda H, Takamura Y. Dynamics of blood coagulation factor XIII in ulcerative colitis and preliminary study of the factor XIII concentrate. Blut 1989; 59: 162-4.
23- Quiel V. Factor XIII-mangle als ursache postoperativer blutungen. Zentralbl Gynakol 1993; 115: 562-4a.
24- Lorand L, Losowsky MS, Miloszewski KJA. Human factor XIII: Fibrin-stabilizing factor. Progr Haemostas Thrombos 1980; 5: 245-90.
25- Anwar R, Minford A, Gallivan L, et al. Marhkam A. Delayed umbilical bleeding- a presenting feature for facror XIII deficiency. Pediatrics 2002; 109: 2.
26- Anwar R, Miloszewski KJA. Factor XIII deficiency. Br J Haematol 1999; 107: 468-84.
27- Rodeghiero F, Castaman GC, Di Bona E, et al. Successful pregnancy in a woman with congenital factor XIII deficiency treated with substitutive therapy. Blutalkohol. 1987; 55: 45-8.
28- Katona E, Ajznar E, Toth K, et al. Enzyme-linked immunosorbent assay for the determination of blood coagulation factor XIII A-subunit in plasma and in cell lysates. J Immun Methodes 2001; 258: 127-35.
29- Daly HM, Carson PJ, Smith JK. Intracranial hemorrhage due to acquired factor XIII inhibitor- successful response to factor XIII concentrate. Blood Coagul Fibrin 1991; 2: 507-14.
30- Nakamura S, Kato A, Sakata Y, et al. Bleeding tendency caused by IgG inhibitor to factor XIII treated successfully by cyclophosphamide. Br J Haematol 1988; 68: 313-19.
31- Peyvandi F, Duga S, Akhavan S, et al. Rare coagulation deficiencies Haemophilia 2002; 8: 308-21.
32- Seitz R, Duckert F, Lopaciuk S, et al. ETRO working party on factor XIII questionnaire on congenital factor XIII deficiency in Europe: status and perspectives. Semin Thromb Haemost 1996; 22: 415-18.

www.SID.ir