

فراوانی تظاهرات بالینی اولیه بیماری‌های خونریزی‌دهنده در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان بعثت شهر همدان در سال ۱۴۰۰-۱۳۹۹

رسول سلیمی^۱، بهناز ذوالفقاری^۲، حسین اصفهانی^۳، حسن رفیعی‌مهر^۴

چکیده

سابقه و هدف

اطلاع از تظاهرات بالینی بیماری‌های خونریزی‌دهنده، از نظر مدیریت مناسب و اتخاذ استراتژی‌های پیشگیرانه بسیار مهم است. این مطالعه با هدف بررسی فراوانی تظاهرات بالینی اولیه بیماری‌های خونریزی‌دهنده در شهر همدان انجام شد.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه مقطعی به روش سرشماری، تعداد ۷۶ بیمار مبتلا به بیماری‌های خونریزی‌دهنده دارای پرونده پزشکی در بیمارستان بعثت طی سال ۱۳۹۹ تا ۱۴۰۰ از نظر سن، جنس، نوع بیماری خونریزی‌دهنده، تظاهر بالینی اولیه، سطح فاکتور انعقادی، سابقه هموفیلی در خانواده، تعداد دفعات تزریق فرآورده خونی، نحوه دریافت فرآورده خونی و شدت بیماری بررسی شدند. داده‌ها با استفاده از آزمون مجذور کای و نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ تجزیه و تحلیل شد.

یافته‌ها

میانگین سن بیماران $15/56 \pm 24/60$ سال و $82/92\%$ مرد و $17/1\%$ زن بودند. هماتوم ($18/42\%$)، پتشی و اکیموز ($18/42\%$)، خونریزی به دنبال ختنه ($18/42\%$) و خونریزی از بینی ($10/50\%$) شایع‌ترین تظاهر بالینی اولیه بود. هموفیلی نوع A با $67/1\%$ ($66/77\%$ شدید، $14/4\%$ متوسط و $18/83\%$ خفیف) شایع‌ترین اختلال بود. بین شدت هموفیلی با تظاهرات اولیه بیماری و نوع فرآورده دریافتی و همچنین جنسیت از نظر تظاهرات بالینی اولیه تفاوت معنادار مشاهده نشد.

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، شایع‌ترین اختلالات خونریزی‌دهنده هموفیلی بین ۱ تا ۲ سالگی و سندرم گلازمن بود و هماتوم، پتشی و اکیموز و خونریزی شایع‌ترین یافته بیماران هموفیلی بودند. اکثراً مبتلا به فرم شدید بیماری بودند و از نظر نوع، شدت و اولین تظاهرات بالینی هموفیلی، تقریباً مشابه نتایج سایر مطالعه‌ها بود.

کلمات کلیدی: هموفیلی A، بیمارستان‌ها، خونریزی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۱۰/۰۸

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۱۲/۲۱

۱- متخصص طب اورژانس - استادیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان - همدان - ایران

۲- دانشجوی پزشکی - دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان - همدان - ایران

۳- فوق تخصص خون و آنکولوژی - دانشیار دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان - همدان - ایران

۴- مؤلف مسئول: PhD هماتولوژی و بانک خون - دانشیار دانشکده پیراپزشکی دانشگاه علوم پزشکی همدان - همدان - ایران - کد پستی: ۶۵۱۷۸۳۸۷۳۶

مقدمه

بیماری‌های خونریزی‌دهنده هر ساله هزینه‌های فراوانی را بر سیستم بهداشت و درمان کشور تحمیل می‌کنند (۱). علی‌رغم وجود برنامه‌های جامع برای پیشگیری از توسعه فراوانی این دسته از بیماری‌ها، هم‌چنان افرادی وجود دارند که دچار بیماری‌های خونریزی‌دهنده می‌شوند (۲، ۳). شایع‌ترین علامت بیماری‌های خونریزی‌دهنده، خونریزی غیر قابل کنترل و بیش از حد به علت کمبود یا عدم وجود فاکتورهای انعقادی است که این خونریزی می‌تواند بدون هیچ آسیبی رخ دهد. به هر حال، این بیماران در معرض خطر خونریزی مفصلی، هماتوم‌های بافت نرم، کبودی‌ها، خونریزی داخل صفاقی، خونریزی داخل جمجمه‌ای و خونریزی‌های پس از عمل می‌باشند (۴). این خونریزی‌ها می‌تواند در شرایطی تهدید کننده حیات بیمار باشد (۵). هموفیلی A با کمبود فاکتور انعقادی ۸، هموفیلی B با کمبود فاکتور انعقادی ۹، کمبود فاکتور انعقادی ۱۲ و فون ویلبراند و هموفیلی C با نقص فاکتور انعقادی ۱۱ شایع‌ترین و شناخته شده‌ترین بیماری ارثی خونریزی‌دهنده در جهان هستند (۳). هموفیلی A حدود ۸۱٪ و هموفیلی B تقریباً ۱۱٪ موارد را تشکیل می‌دهند (۶، ۷).

درمان قطعی برای بیماری‌های خونریزی‌دهنده ارثی وجود ندارد و معمولاً به صورت پروفیلاکتیک می‌باشد (به ویژه در نوع متوسط یا شدید). علاوه بر آن در صورتی که بیمار خونریزی داشته یا مشکوک به خونریزی باشد، باید درمان صورت پذیرد. جایگزینی فاکتورهای انعقادی دچار نقص یا کمبود، راهی مؤثر در درمان بیماران مبتلا به هموفیلی می‌باشد (۸). اما با در اختیار داشتن فاکتورهای انعقادی، افراد هموفیل می‌توانند زندگی عادی داشته باشند (۹). در صورت عدم درمان مناسب، خونریزی‌های مکرر مفصلی به تدریج منجر به آرتروپاتی هموفیلی برگشت‌ناپذیر می‌شود (۱۰، ۱۱). درمان با استفاده از کنساتره‌های عامل انعقاد (CFCs) منجر به پیشگیری از شروع آرتروپاتی و بهبود قابل توجه در فعالیت زندگی روزمره (Activity of daily living : ADL) و کیفیت زندگی (Quality of life : QOL) بیماران گردیده است (۱۲). بیماران هموفیلی بر اساس سطح فاکتور انعقادی در

خون، به سه گروه: شدید (سطح فاکتور زیر ۱ درصد)، متوسط (سطح فاکتور بین ۱ تا ۴ درصد) و خفیف (سطح فاکتور بین ۵ تا ۲۵ درصد) تقسیم‌بندی می‌شوند (۱۳، ۱۴). برای پیشگیری، درمان، کنترل و کاهش هزینه‌های مراقبتی، ارتقای اطلاعات بهداشتی و رفتار خود مراقبتی بیماران مبتلا به بیماری‌های خونریزی‌دهنده از جمله هموفیلی‌ها، انجام برنامه‌ریزی برای آینده، دانستن آمار و تظاهرات بالینی اولیه در افراد مبتلا و شیوع و فراوانی آن‌ها در نواحی مختلف ایران ضروری است (۱۵، ۱۶). لذا با توجه به عوارض وسیع بیماری‌های خونریزی‌دهنده و مطالعه‌های مشابه محدود، بر آن شدیم در مطالعه حاضر به بررسی فراوانی تظاهرات بالینی اولیه بیماری‌های خونریزی‌دهنده در بیماران مراجعه‌کننده به بیمارستان بعثت شهر همدان در سال ۱۳۹۹-۱۴۰۰ پردازیم (۱۷).

مواد و روش‌ها

این مطالعه به روش توصیفی - مقطعی بر روی بیماران مبتلا به بیماری‌های خونریزی‌دهنده مراجعه‌کننده به بیمارستان بعثت همدان پس از اخذ کد اخلاق (IR.UMSHA.REC.1400.535) انجام شد. در این مطالعه به روش سرشماری، پرونده پزشکی ۸۰ بیمار مبتلا به انواع بیماری خونریزی‌دهنده بستری در بازه زمانی ۱۳۹۹ تا ۱۴۰۰ مورد بررسی قرار گرفتند. داده‌ها به دو شکل استخراج از پرونده پزشکی (۵۰ مورد) و تماس تلفنی (۳۰ مورد) که ۴ مورد به تماس پاسخ ندادند) با خانواده بیماران گردآوری شدند.

داده‌های جمع‌آوری شده شامل سن، جنس، نوع بیماری خونریزی‌دهنده، سطح فاکتور انعقادی، سابقه بیماری خونریزی‌دهنده در خانواده، محل زندگی، تعداد دفعات تزریق فرآورده خونی، نحوه دریافت فرآورده خونی، تظاهر بالینی اولیه بر اساس منابع موجود از جمله: خونریزی از بند ناف، هماتوم، خونریزی طولانی از محل زخم، خونریزی از لثه، پتشی و اکیموز، خونریزی از بینی، خونریزی تأخیری پس از کشیدن دندان، خونریزی مغزی، همارتروز، خونریزی تأخیری پس از عمل، سقط جنین، عادات ماهیانه طولانی و بود (۱۱). هم‌چنین سطح

هماتوم (۱۸/۴٪)، پتشی و اکیموز (۱۸/۴٪)، خونریزی به دنبال ختنه (۱۸/۴٪)، و خونریزی از بینی (۱۰/۵٪) و لثه (۶/۶٪) شایع‌ترین تظاهر اولیه بیماری خونریزی‌دهنده بود و بین مرد و زن از این نظر تفاوت معنادار مشاهده نشد (جدول ۱).

شایع‌ترین اختلال انعقادی در بیماران مراجعه‌کننده، هموفیلی نوع A با ۶۷/۱٪ بود (جدول ۲). از ۶۵ بیماری که در آن‌ها سطح فاکتور انعقادی مشخص شده بود، به ترتیب ۶۶/۷۷٪ دارای بیماری خونریزی‌دهنده شدید، ۱۴/۴٪ متوسط و ۱۸/۸۳٪ خفیف بودند. اما بین شدت بیماری خونریزی‌دهنده با تظاهرات اولیه بیماری ارتباط معنادار مشاهده نشد (جدول ۳). در مطالعه حاضر اولین علامت بالینی (خونریزی از بینی) در افرادی که هموفیلی شدید داشتند (سطح فاکتور ۸ خون کمتر از ۱ درصد) بین ۱ تا ۲ سالگی و اولین علامت بالینی (خونریزی از بینی) در افرادی که هموفیلی متوسط داشتند (سطح فاکتور ۸ خون کمتر از ۱ تا ۵ درصد) بالای دو سالگی در پرونده پزشکی آن‌ها ثبت شده بود.

هم‌چنین افرادی که هموفیلی خفیف داشتند (سطح فاکتور ۸ بالای ۵ درصد) و عمدتاً افراد بالغ و میانسال بودند، به طور اتفاقی هموفیلی خفیف در آن‌ها شناسایی شده بود و علامت بالینی موقع دندانپزشکی و جراحی و ... داشتند. شایع‌ترین علامت بالینی به تفکیک جنس، در آقایان هماتوم و در زنان پریودهای طولانی مدت بود.

بیمارانی که اختلال انعقادی شدید داشتند و جهت پروفیلاکسی فاکتور انعقادی دریافت می‌نمودند؛ اکثر از نوع نوترکیب (۸۱/۵٪) بودند. بین شدت بیماری با نحوه دریافت فاکتور انعقادی و نوع فرآورده دریافتی ارتباط معنادار مشاهده نشد.

اما بین شدت بیماری با فواصل دریافت فاکتور ارتباط معنادار مشاهده شد ($p=0/029$). اکثر بیماران مبتلا به فرم شدید اختلال انعقادی به صورت هفتگی فاکتور دریافت می‌کردند اما مبتلایان به فرم خفیف اکثراً ماهیانه فاکتور دریافت می‌نمودند. هم‌چنین شدت تظاهر اولیه خونریزی در دختران به طور معناداری بیشتر از پسران بود (جدول ۴).

فاکتورهای انعقادی مربوط به هر اختلال بیماری خونریزی‌دهنده ثبت شده و بر اساس آن شدت بیماری خونریزی‌دهنده تعیین گردید.

بستری با تشخیص بیماری خونریزی‌دهنده در بازه زمانی ۱۳۹۹ تا ۱۴۰۰ از معیارهای ورود به مطالعه و ناقص بودن داده‌های ثبت شده در پرونده بیمار و عدم امکان تماس تلفنی با وی یا خانواده بیمار از معیارهای خروج از مطالعه بودند.

پس از استخراج داده‌های لازم از پرونده‌های بیماران، با خانواده آنان تماس گرفته می‌شد و پس از ارائه توضیحات لازم در مورد مطالعه و هدف آن، ضمن اخذ رضایت آگاهانه شفاهی، اطلاعات استخراج شده با آنان چک می‌شد و داده‌های ناقص رفع نقص می‌گردید. تمامی داده‌های استخراج شده در چک لیست‌هایی که از پیش طراحی شده بودند ثبت می‌گردید. به منظور تحلیل داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۳ استفاده شد. در بخش تحلیلی، ارتباط بین سطح شدت اختلال انعقادی با نوع تظاهر بالینی اولیه بیماران مبتلا به بیماری خونریزی‌دهنده و نوع فاکتور دریافتی و فواصل آن از آزمون همبستگی خطی و آزمایش دقیق فیشر جهت مقایسه اولین تظاهر اولیه بین دختر و پسر از آزمون مجذور کای استفاده شد. کلیه تحلیل‌ها در سطح اطمینان ۹۵٪ انجام شد و $p < 0/05$ معنادار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در این مطالعه که با هدف تعیین فراوانی تظاهرات بالینی اولیه بیماری خونریزی‌دهنده صورت گرفت، تعداد ۸۰ بیمار مورد بررسی قرار گرفتند که ۴ مورد به علت ناقص بودن داده‌های ثبت شده در پرونده پزشکی بیمار و عدم پاسخ به تماس تلفنی از مطالعه خارج شدند. میانگین و انحراف معیار سن بیماران مبتلا به بیماری خونریزی‌دهنده $15/56 \pm 24/60$ سال، حداقل ۲ و حداکثر ۶۰ سال بود.

۶۳ نفر (۸۲/۹٪) مرد و ۱۳ نفر (۱۷/۱٪) زن بودند. ۶۳/۲٪ دارای سابقه خانوادگی بیماری خونریزی‌دهنده بودند. اکثر بیماران ساکن شهر (۸۵/۵٪) بودند.

جدول ۱: فراوانی تظاهرات بالینی اولیه بیماری خونریزی دهنده در مراجعه کننده‌ها به بیمارستان بعثت شهر همدان در سال ۱۳۹۹ تا ۱۴۰۰

تظاهر بالینی اولیه	پسر	دختر	مجموع
هماتوم	۱۲ (۱۵/۷۹)	۲ (۲/۶۳)	۱۴ (۱۸/۴۲)
پتشی و اکیموز	۱۲ (۱۵/۷۹)	۲ (۲/۶۳)	۱۴ (۱۸/۴۲)
خونریزی به دنبال ختنه	۱۴ (۱۸/۴۲)	-	۱۴ (۱۸/۴۲)
خونریزی از بینی	۶ (۷/۸۷)	۲ (۲/۶۳)	۸ (۱۰/۵۰)
خونریزی لثه	۳ (۳/۹۵)	۲ (۲/۶۳)	۵ (۶/۵۸)
خونریزی زخم	۳ (۳/۹۵)	۲ (۲/۶۳)	۵ (۶/۵۸)
خونریزی بعد تروما	۳ (۳/۹۵)	۱ (۱/۳۲)	۴ (۵/۲۷)
خونریزی مغزی	۳ (۳/۹۵)	۰	۳ (۳/۹۵)
خونریزی به دنبال کشیدن دندان	۲ (۲/۶۳)	۰	۲ (۲/۶۳)
خونریزی به دنبال عمل جراحی	۲ (۲/۶۳)	۰	۲ (۲/۶۳)
همارتروز	۱ (۱/۳۲)	۰	۱ (۱/۳۲)
پریود طولانی	-	۱ (۱/۳۲)	۱ (۱/۳۲)
انجام آزمایش به دلیل کم خونی	۰	۱ (۱/۳۲)	۱ (۱/۳۲)
خونریزی از گوش	۱ (۱/۳۲)	۰	۱ (۱/۳۲)
انجام آزمایش به دلیل سابقه فامیلی	۱ (۱/۳۲)	۰	۱ (۱/۳۲)
مجموع	۶۳ (۸۲/۸۹)	۱۳ (۱۷/۱۱)	۷۶ (۱۰۰)

جدول ۲: فراوانی انواع بیماری خونریزی دهنده در بیماران مراجعه کننده به بیمارستان بعثت شهر همدان در سال ۱۳۹۹-۱۴۰۰

نوع بیماری انعقادی	تعداد	درصد
هموفیلی A (فاکتور ۸)	۵۱	۶۷/۱
سندرم گلانزمن	۶	۷/۹
بیماری ون ویلبراند	۵	۶/۶
فاکتور ۷	۴	۵/۳
فاکتور ۵ و ۸	۴	۵/۳
هموفیلی B (فاکتور ۹)	۳	۳/۹
فاکتور ۱۳	۳	۳/۹
مجموع	۷۶	۱۰۰

جدول ۳: فراوانی تظاهر بالینی بیماری بر حسب شدت بیماری خونریزی دهنده

*p.value	شدت اختلال انعقادی				تظاهر بالینی اولیه
	مجموع	خفیف	متوسط	شدید	
	۱۳(۲۰)	۱(۱/۵۳)	۱(۱/۵۳)	۱۱(۱۶/۹۴)	هماتوم
	۱۴(۲۲/۰۵)	۴(۶/۵۳)	۲(۳/۲۷)	۸(۱۲/۲۵)	پتشی و اکیموز
	۱۴(۲۲/۰۵)	۱(۱/۵۳)	۱(۱/۵۳)	۱۲(۱۸/۹۹)	خونریزی به دنبال ختنه
۰/۲۱۶	۱۴(۲۲/۰۵)	۳(۴/۶۳)	۴(۶/۵۴)	۷(۱۰/۸۸)	خونریزی از بینی، لثه، بعد جراحی
	۳(۴/۶۲)	۰(۰)	۰(۰)	۳(۴/۶۲)	خونریزی مغزی
	۶(۹/۲۳)	۳(۴/۶۱)	۱(۱/۵۳)	۲(۳/۰۹)	سایر تظاهرات
	۶۵(۱۰۰)	۱۲(۱۸/۸۳)	۱۰(۱۴/۴)	۴۳(۶۶/۷۷)	مجموع

*. Linear by linear association

جدول ۴: نحوه دریافت فاکتور انعقادی، نوع فرآورده دریافتی و فواصل دریافت فاکتور انعقادی در بیماران خونریزی دهنده (هموفیلی A) بر حسب شدت بیماری

p.value*	شدت بیماری خونریزی دهنده**				
	مجموع	خفیف	متوسط	شدید	
۰/۲۱۶					نحوه دریافت فاکتور انعقادی
	۴۱(۱۰۰)	۹(۲۲/۰)	۸(۱۹/۵)	۲۴(۵۸/۵)	در صورت نیاز
۰/۲۸۸	۲۴(۱۰۰)	۳(۱۲/۵)	۲(۸/۳)	۱(۷۹/۲)	پروفیلاکسی
	۶۵(۱۰۰)	۱۲(۱۸/۴)	۱۰(۱۵/۴)	۴۳(۶۶/۲)	مجموع
					نوع فرآورده دریافتی
	۳۴(۱۰۰)	۱۰(۲۹/۴۵)	۶(۱۷/۶۵)	۱۸(۵۲/۹)	مشق از پلاسما
۰/۰۹۳	۲۷(۱۰۰)	۲(۷/۴)	۳(۱۱/۱)	۲۲(۸۱/۵)	نوترکیب
	۴(۱۰۰)	۰(۰)	۱(۲۵/۰)	۳(۷۵/۰)	هر دو
	۶۵(۱۰۰)	۱۲(۱۸/۴)	۱۰(۱۵/۴)	۴۳(۶۶/۲)	مجموع
					فواصل دریافت فاکتور
	۱۰(۱۰۰)	۱(۱۰/۰)	۰(۰)	۹(۹۰/۰)	یک بار در هفته
۰/۰۲۹	۱۱(۱۰۰)	۲(۱۸/۲)	۰(۰)	۹(۸۱/۸)	هر دو هفته یک بار
	۳(۱۰۰)	۰(۰)	۲(۶۶/۷)	۱(۳۱/۳)	یک بار در ماه
	۲۴(۱۰۰)	۳(۱۲/۵)	۲(۸/۳)	۱۹(۷۹/۲)	مجموع

* تست دقیق فیشر

** شدت بیماری خونریزی دهنده (هموفیلی A) بستگی به میزان کمبود فاکتور VIII به سه گروه شدید (سطح FVIII کمتر از ۱٪)، متوسط (بین ۱-۵٪) و خفیف (۴۰-۵٪) تقسیم‌بندی شده است. این گروه‌ها به ترتیب ۴۳٪، ۲۶٪ و ۳۱٪ بیماران با هموفیلی A را شکل می‌دهد.

بحث

در مطالعه حاضر که بر روی ۷۶ پرونده پزشکی بیماران دارای بیماری‌های خونریزی‌دهنده انجام شد، میانگین سن بیماران $15/56 \pm 24/60$ سال (۸۲/۹٪ مرد و ۱۷/۰۸٪ زن) بود. هماتوم (۱۸/۴۲٪)، پتشی و اکیموز (۱۸/۴۲٪)، خونریزی به دنبال ختنه (۱۸/۴۲٪) و خونریزی از بینی (۱۰/۵۰٪) شایع‌ترین تظاهرات اولیه بیماران مبتلا به بیماری‌های خونریزی‌دهنده بود. شایع‌ترین اختلال انعقادی، هموفیلی نوع A با $67/1$ که $66/77$ ٪ شدید، $14/4$ ٪ متوسط و $18/83$ ٪ خفیف بودند. بین شدت هموفیلی با تظاهرات اولیه بیماری و نوع فرآورده دریافتی و همچنین بین دختر و پسر از نظر تظاهرات بالینی اولیه تفاوت معنادار مشاهده نشد.

در این مطالعه، هماتوم، پتشی و اکیموز، خونریزی به دنبال ختنه و خونریزی از بینی شایع‌ترین تظاهر اولیه بیماران هموفیلی بود. در مطالعه نادری و همکاران در سال ۱۳۹۲ بر روی ۲۰۵ بیمار مبتلا به کمبود شدید فاکتور ۱۳ در استان سیستان و بلوچستان، شایع‌ترین علامت بالینی اولیه خونریزی از بند ناف (۸۴/۴٪) و هماتوم (۵۴/۶٪) و خونریزی طولانی از محل زخم (۳۰/۲٪) گزارش شد (۱۸). در مطالعه صورت گرفته توسط شریف و همکاران در مصر در سال ۲۰۲۱ با عنوان مشخصات اپیدمیولوژیک اختلالات خونریزی‌دهنده ارثی، با بررسی ۷۳۲ بیمار زیر ۱۸ سال، اکیموز (۵۷/۲٪)، خونریزی به دنبال ختنه (۲۹/۹٪) و خونریزی با ترومای خفیف (۲۴/۶٪) شایع‌ترین تظاهرات بالینی بودند (۱۹). در مطالعه انجام شده توسط مارتینز سانچز و همکاران در سال ۲۰۱۷ در کلمبیا با عنوان پروفایل اپیدمیولوژیک و بالینی بر روی ۳۶ مرد مبتلا به هموفیلی با میانگین سن ۲۲ سال، شایع‌ترین تظاهرات بالینی هماتروزیس (۹۴/۴٪)، هماتوم عضلانی (۸۰/۶٪) و اکیموز (۷۷/۸٪) بود (۲۰). همان طوری که مشاهده می‌شود، در عین تفاوت مختصر در تظاهرات بالینی بیماران مبتلا به اختلالات خونریزی‌دهنده در مطالعه‌های ذکر شده، خونریزی به عنوان یافته مشترک همه آن‌ها است. تفاوت در نژاد، تعداد و سن بیماران مورد بررسی، تظاهرات اولیه بیماری یا تظاهرات زمان مراجعه و نوع اختلال

خونریزی‌دهنده مورد بررسی، از علل عمده تفاوت در تظاهرات بالینی ذکر شده در مطالعه‌های متعدد است.

در مطالعه حاضر، هموفیلی A، سندرم گلانزمن و بیماری فون ویلبراند به ترتیب شایع‌ترین اختلال بودند (جدول ۲). همسو با یافته‌های ما، در مطالعه طرَبه و همکاران، از بین ۵۵۲ بیمار با اختلالات خونریزی‌دهنده ارثی، ۴۲۹ نفر (۷۷/۵٪) مبتلا به هموفیلی A، هموفیلی B و فون ویلبراند بودند (۲۱). فرجامی و همکاران در سال ۱۳۹۶ با بررسی ۶۱۹ بیمار در جنوب ایران طی ۱۵ سال، نشان دادند که شایع‌ترین نوع اختلال خونریزی‌دهنده ارثی هموفیلی A (۵۰ درصد) و شایع‌ترین نقص ترکیبی فاکتور انعقادی مربوط به نقص هم‌زمان فاکتور ۸ و فاکتور فون ویلبراند (۲/۳٪) بود (۲۲). در مطالعه پورجعفری و همکاران در سال ۱۳۸۲ در شهر همدان در زمینه انواع مختلف اختلالات انعقادی و مقایسه توزیع فراوانی گروه‌های ABO و Rh در آنان و گروه کنترل، در مراجعه‌کنندگان به کانون هموفیلی، هموفیلی A (۶۱/۹۶٪)، هموفیلی B (۲۰/۸۶٪) و فون ویلبراند (۵/۵۲٪) به ترتیب شایع‌ترین اختلالات انعقادی بودند (۲۳). نتایج مطالعه ما در زمینه اختلال انعقادی شایع (فاکتور ۸) با یافته‌های مطالعه‌های طرَبه و همکاران، فرجامی و همکاران و مطالعه پورجعفری و همکاران همسو بود. در مطالعه ما اختلال فاکتور فون ویلبراند در رتبه سوم و هموفیلی B در رتبه ششم قرار داشت.

در مطالعه حاضر، در ۵/۳ درصد بیماران، تظاهر اولیه خونریزی بعد تروما بود. کاشفی و همکاران در سال ۱۳۹۶، مطالعه‌ای با هدف بررسی شیوع اختلالات انعقادی و عوامل خطر مرتبط با آن در بیماران دچار ترومای بستری در بخش مراقبت‌های ویژه‌ی بیمارستان الزهرا (س) اصفهان انجام دادند. اختلالات انعقادی دارای شیوع بالایی در بیماران ترومای بستری در بخش‌های مراقبت ویژه بود (۲۴). با این تفاوت که ما شیوع تروما در بیماران هموفیلی را بررسی کردیم، اما کاشفی و همکاران، شیوع اختلالات انعقادی در بیماران ترومایی را بررسی نمودند. در مطالعه حاضر فراوانی سابقه خونریزی مغزی در

بلکه یکی از فاکتورهای مؤثر است (۲۷، ۲۶). در مطالعه حاضر، اکثریت بیماران از نظر جنسیت مرد، ساکن شهر و ۶۳/۲٪ آنان دارای سابقه خانوادگی بیماری خونریزی‌دهنده بودند. در مطالعه صورت گرفته توسط شریف و همکاران در مصر در سال ۲۰۲۱، بیشتر بیماران مورد مطالعه مرد (۸۷/۸٪) بودند، حدود نیمی از آن‌ها ساکن روستاها (۵۶/۷٪) و تنها ۳۹/۵٪ دارای سابقه خانوادگی و خویشاوندی مثبت بودند (۱۹). یافته‌های ما از نظر فراوانی جنسیت بیماران مبتلا به هموفیلی، با نتایج مطالعه شریف و همکاران مطابقت دارد. فراوانی بیماران بر حسب محل سکونت در هر منطقه تابع نسبت جمعیت شهری و روستایی آن منطقه است. با این حال بررسی تظاهرات اولیه با استناد به خاطره بیماران به صورت گذشته‌نگر ممکن است همراه با بایاس فراموشی (Recal Bias) باشد که در تعمیم نتایج باید احتیاط نمود.

نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر، شایع‌ترین اختلال انعقادی هموفیلی نوع A و شایع‌ترین تظاهر اولیه بیماران خونریزی‌دهنده هماتوم، پتشی و اکیموز و خونریزی بود. اکثراً مبتلا به فرم شدید بیماری بودند. یافته‌های ما از نظر نوع بیماری خونریزی‌دهنده، شدت آن و اولین تظاهرات بالینی بیماران، تقریباً مشابه نتایج سایر مطالعه‌ها بود. به عبارت دیگر بین شدت بیماری خونریزی‌دهنده (هموفیلی A) با تظاهرات بالینی اولیه بیماری و نوع فرآورده دریافتی و همچنین بین دختر و پسر از نظر تظاهرات بالینی اولیه تفاوت معنادار مشاهده نشد.

تشکر و قدردانی

این مقاله از پایان‌نامه بهناز ذوالفقاری دانشجوی دوره دکترای حرفه‌ای پزشکی شماره طرح: (۱۴۰۰۷۲۰۵۹۲۲) دانشگاه علوم پزشکی همدان استخراج شده است. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند مراتب تشکر صمیمانه خود را از کارکنان درمانگاه هموفیلی و مرکز تحقیقات بالینی بیمارستان بعثت همدان اعلام نمایند.

بیماران مبتلا به بیماری خونریزی‌دهنده ۳/۹٪ و در مطالعه فرجامی و همکاران ۵/۲٪ بود. مطالعه ما به صورت مقطعی و مطالعه فرجامی به صورت کوهورت و پیگیری ۱۵ ساله بیماران انجام شد، به همین دلیل نتایج دو مطالعه در این زمینه متفاوت است. در مطالعه ما ۳ نفر از بیماران (۳/۹٪) کمبود فاکتور ۱۳ داشتند. نادری و همکاران در سال ۱۳۹۲ طی مطالعه‌ای که به منظور بررسی شیوع کمبود شدید فاکتور ۱۳ انعقادی و تظاهرات بالینی آن در استان سیستان و بلوچستان انجام دادند، تعداد ۲۰۵ بیمار مبتلا به کمبود شدید فاکتور ۱۳ را شناسایی نمودند که توزیع آن نیز در شهرستان‌های استان متفاوت بود (۱۸). در مطالعه ما همه انواع اختلالات انعقادی بررسی شده، اما در مطالعه نادری و همکاران، فقط کمبود شدید فاکتور ۱۳ انعقادی بررسی شده است.

از نظر شدت بیماری خونریزی‌دهنده در مطالعه ما، ۶۶/۹٪ دارای بیماری خونریزی‌دهنده شدید، ۱۴/۱٪ متوسط و ۱۹٪ خفیف بود که با نتایج مطالعه کادیم و همکاران در بغداد بین سال‌های ۲۰۰۷ و ۲۰۱۶ (با عنوان بررسی اپیدمیولوژیک پروفایل بیماری خونریزی‌دهنده) که از ۶۵۴ بیمار مورد بررسی، ۶۳/۶٪ مبتلا به فرم شدید بیماری بودند همسو بود (۲۵). در زمینه ارتباط بین شدت بیماری خونریزی‌دهنده با تظاهرات بالینی، در مطالعه حاضر، فراوانی تظاهرات بالینی خونریزی مغزی، هماتوم و خونریزی به دنبال ختنه در بیماران مبتلا به هموفیلی شدید بیشتر از سایر تظاهرات بالینی بود. اما بین شدت بیماری خونریزی‌دهنده با تظاهرات اولیه بیماری ارتباط معنادار مشاهده نشد. همسو با یافته‌های ما، کیخایی و همکاران در سال ۱۳۹۵، طی مطالعه‌ای که با هدف ارزیابی ارتباط بین سطح فاکتور ۸ پلازما با علائم خونریزی‌دهنده در ناقلین هموفیلی A مراجعه‌کننده به بیمارستان شفا اهواز انجام دادند، نتایج مطالعه نشان داد کمبود فاکتور ۸ می‌تواند باعث افزایش خطر خونریزی در بیماران ناقل هموفیلی A شود. با این حال، سطح فاکتور ۸ به تنهایی تعیین‌کننده خونریزی‌های مختلف (لثه، دهان، منوراژی و ...) نیست؛

References:

- 1- Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H, Makris M, Coffin D, Herr C, *et al.* Establishing the Prevalence and Prevalence at Birth of Hemophilia in Males: A Meta-analytic Approach Using National Registries. *Ann Intern Med* 2019; 171(8): 540-6.
- 2- Rafieemehr H, Dorgalaleh A, Mansouritorghabeh H. Mining of mortality-related findings in rare bleeding disorders: a retrospective study from two centers. *Blood Res* 2020; 55(4): 213-6.
- 3- Smith SA, Travers RJ, Morrissey JH. How it all starts: Initiation of the clotting cascade. *Crit Rev Biochem Mol Biol* 2015; 50(4): 326-36.
- 4- Hosseini F, Jolayi H, Valizadeh L, Tabaghchy Ahary A, Hashemi M, Varmazyar Z. The knowledge of hemophilia affected adolescents on the prevention of hemophilia complications. *Sci J Iran Blood Transfu Organ* 2014; 10(4): 372-86. [Article in Farsi]
- 5- Rafieemehr H, Lorestani rad, Majidi L, Jahangiri A. The ratio of cross-matched blood to transfusion in trauma patients receiving blood in the emergency department of Besat hospital in Hamadan in 2020. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2021; 18(3): 196-204. [Article in Farsi]
- 6- Rogers GL, Herzog RW. Gene therapy for hemophilia. *Front Biosci (Landmark Ed)* 2015; 20: 556-63.
- 7- Abshire T. The role of prophylaxis in the management of von Willebrand disease: today and tomorrow. *Thromb Res* 2009; 124: S15-S9.
- 8- Chambost H. Assessing risk factors: prevention of inhibitors in haemophilia. *Haemophilia* 2010; 16: 10-5.
- 9- Ivanciu L, Toso R, Margaritis P, Pavani G, Kim H, Schlachterman A, *et al.* A zymogen-like factor Xa variant corrects the coagulation defect in hemophilia. *Nat Biotechnol* 2011; 29(11): 1028-33.
- 10- Luck Jr JV, Silva M, Rodriguez-Merchan CE, Ghalambor N, Zahiri CA, Finn RS. Hemophilic arthropathy. *J Am Acad Orthop Surg* 2004; 12(4): 234-45.
- 11- Ferreira AA, Leite ICGa, Bustamante-Teixeira MT, Corrêa CSL, Cruz DTd, Rodrigues DdOW, *et al.* Health-related quality of life in hemophilia: results of the Hemophilia-Specific Quality of Life Index (Haema-QoL) at a Brazilian blood center. *Rev Bras Hematol Hemoter* 2013; 35: 314-8.
- 12- Nilsson IM, Hedner U, Ahlberg A. Haemophilia prophylaxis in Sweden. *Acta Paediatr Scand* 1976; 65(2): 129-35.
- 13- Fatehifar M, Horfar H, Akbari N, Eshraghi M, Hojatifar M, Motamedi N, *et al.* The correlation of factor VIII and von Willebrand levels with clinical symptoms in obligate carriers of hemophilia A in Isfahan. *Sci J Iran Blood Transfu Organ* 2014; 11(2): 110-5. [Article in Farsi]
- 14- Street A, Ljung R, Lavery S. Management of carriers and babies with haemophilia. *Haemophilia* 2008; 14 Suppl 3: 181-7.
- 15- Karimi S, Javadi M, Jafarzadeh F. Economic Burden and Costs of Chronic Diseases in Iran and the World. *Health Information Management* 2012; 8(7): 996. [Article in Farsi]
- 16- Salimi R, Zarei O, Rafieemehr H. Evaluation of blood consumption pattern and its relation with causes of mortality in ward of general ICU of Besat educational medical center of Hamadan in 2018-2019. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2020; 17(3): 179-87. [Article in Farsi]
- 17- Mansouritorgabeh H, Rezaieyazdi Z, Pourfathollah A, Rezaei J, Esamaili H. Haemorrhagic symptoms in patients with combined factors V and VIII deficiency in north-eastern Iran. *Haemophilia* 2004; 10(3): 271-5.
- 18- Naderi M, Imani M, Eshghi P, Dorgalaleh A, Tabibian S, Alizadeh S, *et al.* Factor XIII deficiency in Sistan and Baluchistan province. *Sci J Iran Blood Transfus Organ* 2013; 10(3): 282-8. [Article in Farsi]
- 19- Sherief L, Mansour A. Epidemiological profile of Inherited Bleeding Disorders in Egyptian Pediatric Patients: 4 Centers Experience, Retrospective Analysis. *Annals of the Romanian Society for Cell Biology* 2021; 25(6): 14152-65.
- 20- Martenez-Sanchez LM, Cardona-Velez J, Ramirez-Pulgarin S, Rodriguez-Gezquez M. Clinical and epidemiological profile of patients with hemophilia in Liga de Hemofilicos de Antioquia (Colombia). *Revista Medica de Risaralda* 2017; 23(1): 34-7.
- 21- Mansouritorgabeh H, Manavifar L, Banhashem A, Modaresi A, Shirdel A, Shahrudian M, *et al.* An investigation of the spectrum of common and rare inherited coagulation disorders in North-Eastern Iran. *Blood Transfus* 2013; 11(2): 233.
- 22- Farjami A, Haghpanah S, Arasteh P, Ardeshiri R, Tavooosi H, Zahedi Z, *et al.* Epidemiology of hereditary coagulation bleeding disorders: a 15-year experience from Southern Iran. *Hospital Practices and Research* 2017; 2(4): 113-7.
- 23- Pour-Jafari H, Hashemzadeh Chaleshtori M. Different Types of the Coagulation Disorders in Hamadan and A Comparison of the ABO & Rh Blood Group Distribution in the Patients and the Control Group. *Avicenna Journal of Clinical Medicine* 2003; 10(3): 51-4.
- 24- Kashefi P, Abbasi S, Alikiaii B, Kouhi H. Prevalence of Coagulopathy and Related Risk factors in Patients with Trauma Hospitalized in Intensive Care Units of Alzahra Hospital, Isfahan, Iran, during 2013-2016. *J Isfahan Med School* 2017; 35(447): 1256-62. [Article in Farsi]
- 25- Kadhim K, Lami F. Prevalence and Seroconversion of Viral Hepatitis B and C and HIV Among Hemophilia Patients in Baghdad, Iraq, 2016. *Iproceedings*. 2016; 4(1): e10612.
- 26- Keikhayi B, Hosseini Nik2, Morteza. The Evaluation of the Relationship between Plasma Levels of Factor VIII with Bleeding Symptoms in Hemophilia A Carriers Referring to Shafa Hospital of Ahvaz, Iran. *Jundishapur Scientific Medical Journal*. 2017; 16(3): 326-32. [Article in Farsi]
- 27- Catelli DH, Portich JIP, Luz AC, da Costa Diaz GF, de Ourique LO, Hoffmann DS, *et al.* Epidemiological characteristics of hemophilia in the pre-primary prophylaxis era: a historical cohort. *Clinical & Biomedical Research* 2021; 41(1): 1-5.

Original Article

Frequency of primary clinical manifestations of bleeding diseases in patients referred to Besat Hospital in Hamadan in 2020-2021

Salimi R.¹, Zolfaghari B.¹, Isfahani H.¹, Rafieemehr H.²

¹School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

²School of Paramedicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

Abstract

Background and Objectives

The clinical manifestations of bleeding diseases is very important in terms of proper management and prevention strategies. The aim of this study was to determine the frequency of early clinical manifestations of bleeding diseases in Hamadan.

Materials and Methods

In this cross-sectional study, 76 patients with hemorrhagic diseases with medical records in Besat Hospital during 2020-2021 in terms of age, sex, type of hemorrhagic disease, the primary clinical manifestations, coagulation factor level, family history of hemophilia, number of blood product injections, receiving way of blood products and illness severity were evaluated. Data were analyzed using chi-square test and SPSS software version 23.

Results

The mean age of patients was 24.60 ± 15.56 years; 82.92% were male and 17.08% were female. Hematoma (18.42%), petechiae and ecchymosis (18.42%), bleeding after circumcision (18.42%), and nosebleeds (10.50%) were the most common initial manifestations. Hemophilia type A with 67.1% which was severe (66.77%), moderate (14.4%) and mild (18.83%). No significant difference between the severity of hemophilia with the initial manifestations of the disease and the type of product was observed and neither between girls and boys in terms of initial clinical manifestations.

Conclusions

In this study, the most common BDs in hemophilia occurred within the ages of 1-2 years with Glanzman syndrome the most frequent. Hematoma, petechiae, ecchymosis, and bleeding were the most common occurrences in hemophiliacs. Most of them had a severe form of the disease and in terms of type, severity, and first clinical manifestations of hemophilia the findings were almost similar to the results of other studies.

Key words: Hemophilia A, Hospitals, Bleeding

Received: 29 Dec 2021

Accepted: 12 Mar 2022

Correspondence: Rafieemehr H., PhD of Hematology & Blood Banking. Associated professor of School of Paramedicine, Hamadan University of Medical Sciences.
Postal Code: 6517838736, Hamadan, Iran. Tel: (+98811) 8276295; Fax: (+98811) 8281442
E-mail: rafee_1352@yahoo.com