

# خون

فصلنامه علمی پژوهشی

دوره ۵ شماره ۳ پاییز ۱۴۹-۱۵۶

## ارزیابی افزایش سطح فاکتور هشت در بیماران ترومبوفیلی

محمد رضا طباطبائی<sup>۱</sup>، دکتر آزیتا آذرکیوان<sup>۲</sup>، دکتر مینو احمدی نژاد<sup>۳</sup>، دکتر مهدی کرباسی زاده<sup>۴</sup>، غرزانه توسلی<sup>۵</sup>،  
دکتر عبدالمجید طولا بی<sup>۶</sup>، دکتر مهتاب مقصودلو<sup>۷</sup>

### چکیده سابقه و هدف

ترومبوز تشکیل غیر طبیعی لخته درون رگ است و اغلب از به هم خوردن تعادل در سیستم انعقاد و فیبرینولیز حاصل می‌گردد. ترومبوز در سیستم وریدی می‌تواند ناشی از بسیاری عوامل و اختلالات ارثی و یا اکتسابی باشد. ترومبوفیلی حالتی است که عدم تعادل سیستم هموستانز به سمت تشکیل لخته کشیده شود. در مطالعه حاضر سطح فاکتور VIII در بیماران با ترومبوز بررسی شده است.

### مواد و روش‌ها

مطالعه انجام شده از نوع توصیفی بود. جامعه مورد مطالعه ۱۵۲ بیمار مبتلا به ترومبوز وریدی و نیز دارای سابقه سکته قلبی و مغزی تایید شده توسط روش‌های تشخیص تخصصی بودند که به فاصله حداقل سه ماه پس از آخرین حمله ترومبوتیک به بخش انعقاد سازمان انتقال خون ایران (تهران) مراجعه کرده بودند. ۱۳۰ فرد گروه کنترل نیز از اهداکنندگان داوطلب مراجعه کننده به پایگاه تهران که سابقه بیماری یا مصرف دارو نداشتن، انتخاب شدند. شرح حال و اطلاعات بیماران از پرسشنامه‌های تکمیل شده استخراج گردید، پلاسمای فاقد پلاکت تهیه و سپس نمونه‌های بیماران و گروه کنترل به صورت دسته‌ای به روش One-stage assay مورد بررسی قرار گرفت و سطح فاکتور VIII تعیین شد. پس از جمع آوری اطلاعات، نتایج به دست آمده با استفاده از نرم افزار SPSS ۱۱ و آزمون کای دو تجزیه و تحلیل شدند.

### یافته‌ها

در این مطالعه ۱۵۲ نمونه بیمار و ۱۳۰ نمونه کنترل مورد ارزیابی قرار گرفتند. میانگین فاکتور VIII در گروه بیمار dl ۱۵۷/۲۶ IU/dl بود (SD ± ۵۳/۸). کمترین مقدار ۶۶ IU/dl و بیشترین ۳۶۴ IU/dl به دست آمد. میانگین فاکتور VIII در گروه کنترل ۱۱۱/۷۸ IU/dl بود (SD ± ۲۹/۶۸). کمترین مقدار ۴۲ IU/dl و بیشترین مقدار ۱۹۵ IU/dl اندازه گیری شد. با بررسی گروه کنترل، محدوده طبیعی سطح فاکتور VIII، ۱۷۱ IU/dl به دست آمد.

### نتیجه‌گیری

در این مطالعه، شیوع فاکتور VIII افزایش یافته در گروه بیماران ۲۸/۹٪ بود که این میزان شیوع، با شیوع فاکتور VII لیدن (که بیشترین شیوع را در مبحث ترومبوفیلی دارد) قابل مقایسه است. لذا افزایش سطح فاکتور VIII از فاکتورهای خطر مهم جهت ترومبوزهای مکرر است و این لزوم قرار گرفتن اندازه گیری فاکتور VIII را در آزمون‌های غربالگری ترومبوفیلی تایید می‌کند.

**کلمات کلیدی:** ترومبوز، فاکتور VIII، ترومبوآمبولی وریدی، ریسک فاکتور، ترومبوفیلی

تاریخ دریافت: ۹/۲۵/۸۶

تاریخ پذیرش: ۴/۱۹/۸۷

- ۱- کارشناس ارشد هماتولوژی - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
- ۲- مولف مسؤول: فوق تخصص هماتولوژی کودکان - استادیار مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران و درمانگاه تالاسمی - صندوق پستی: ۱۴۶۶۵-۱۱۵۷
- ۳- متخصص آسیب‌شناسی - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
- ۴- دکترای علوم آزمایشگاهی - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
- ۵- کارشناس علوم آزمایشگاهی - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
- ۶- پژوهشک عمومی - مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران
- ۷- متخصص پزشکی اجتماعی - استادیار مرکز تحقیقات سازمان انتقال خون ایران

۴۹۶

ترومبوز و نیز با توجه به نژاد، مقایسه این سطح فاکتور با مقدار دامنه طبیعی سطح فاکتور VIII تعريف شده برای جامعه ایرانی بود.

### مواد و روش ها

مطالعه انجام شده از نوع توصیفی بود. جامعه مورد مطالعه، بیماران مبتلا به ترومبوزهای وریدی (وریدهای عمقی یا آمبولی های ریوی) و نیز بیماران دارای سابقه سکته های قلبی - مغزی تایید شده توسط روش های تشخیص تخصصی مراجعه کننده به بخش انعقاد سازمان انتقال خون ایران بودند که حداقل سه ماه از آخرین حمله ترومبوتیک آنها گذشته بود. گروه بیمار شامل ۸۴ نفر مرد (۵۵٪) و ۶۸ نفر زن (۴۴٪) بودند که میانگین سن آنها ۴۰/۶۵ سال ( $SD \pm ۱۳/۶۴$ ) بود. گروه کنترل شامل ۷۵ نفر مرد (۵۷٪) و ۵۵ نفر زن (۴۲٪) با میانگین سنی ۳۹/۶۱ سال ( $SD \pm ۱۱/۱۱$ ) بود. پرسشنامه جهت شرح حال و سایر اطلاعات مربوط به بیمار، در زمان نمونه گیری کامل گردید. علل بروز ترومبوز در بیماران به دلیل تفاوت در جواب دهی و تنوع در دلایلی که ذکر می کردند از مطالعه حذف شد.

افراد گروه کنترل (برای تعیین مقدار دامنه طبیعی سطح فاکتور VIII تعريف شده برای جامعه ایرانی) شامل ۱۳۰ اهداکننده داوطلب مراجعه کننده به پایگاه تهران که سابقه بیماری یا مصرف دارو نداشتند، بودند.

نمونه های خون بیماران و گروه کنترل به صورت سیتراته تهیه گردیدند. ضد انعقاد مورد استفاده، M ۰/۱۲۹ تری سدیم سیترات بود و نسبت ضد انعقاد به خون ۱ به ۱۰ در نظر گرفته شد.

نمونه های گرفته شده سریعاً به بخش انعقاد منتقل و سپس در شرایط  $g = ۳۰۰۰$  به مدت ۱۵ دقیقه سانتریفوژ گردیدند. پس از سانتریفوژ شدن نمونه ها، پلاسمای فاقد پلاکت (PPP) آنها در لوله های پلاستیکی جمع آوری و تا روز انجام آزمایش در دمای  $70^{\circ}\text{C}$ - نگهداری شدند.

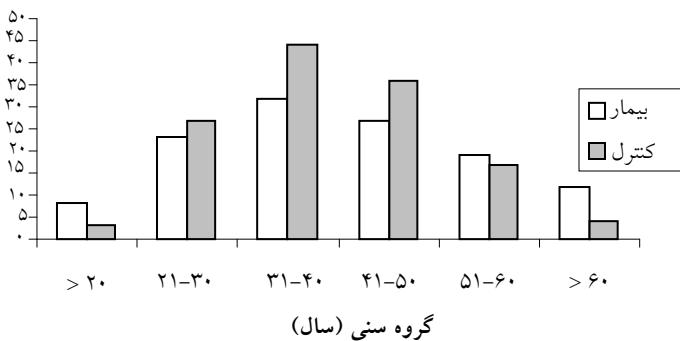
نمونه های فریز شده به صورت دسته ای مورد ارزیابی قرار گرفتند و مقدار فاکتور VIII در آنها تعیین شد. روش اندازه گیری سطح فاکتور VIII، One-stage assay

ترومبوز ایجاد غیر طبیعی لخته خون در داخل رگ می باشد. عامل این حالت، عدم تعادل بین دو کفه ترازوی هموستاز و ترومبوز است. اگر به هر دلیلی فعل شدن تنظیم نشده سیستم انقادی رخ دهد، تمایل به انقاد غیر طبیعی در داخل رگ ایجاد شده که اصطلاحاً ترومبوفیلی نامیده می شود<sup>(۱)</sup>. ترومبوز می تواند در شریان و یا ورید رخ دهد اما شایع ترین عوامل بروز ترومبوز در وریدها است. ۱۰۲ مورد در هر ۱۰۰۰ نفر در جمعیت عمومی سالانه در گیر عوارض ترومبوزهای وریدی می شوند. در آمریکا سالانه ۲۰۰۰۰۰ مورد جدید از ترومبوزهای وریدی ثبت می گردد که از این تعداد حدود ۱۰۷۰۰۰ مورد مربوط به ترومبوز وریدهای عمقی است<sup>(۲)</sup>. طیف وسیعی از اختلالات ارشی و اکتسابی می تواند باعث بروز ترومبوز شود<sup>(۳)</sup>. بی حرکتی های طولانی متعاقب اعمال جراحی، سابقه بیماری های قلبی عروقی مزمن، بارداری و افزایش سن، چاقی، تروما و مصرف قرص های ضد بارداری از جمله عوامل اکتسابی ایجاد کننده ترومبوزهای وریدی می باشند<sup>(۴)</sup>. در ترومبوفیلی ارشی، عوامل وراثتی خطر ابتلاء به ترومبوز را در فرد افزایش می دهند. کمبود آنتی ترومبوین III، کمبود پروتئین C یا S، مقاومت به پروتئین C (فاکتور V لیدن)، موتاسیون پروترومبوین G20210A، هیپر هموسیستئینمی، افزایش سطح فیرینوژن و مهارکننده فیرینولیز از علل ارشی ترومبوفیلی هستند<sup>(۵)</sup>. در اکثر موارد همراهی یک یا چند عامل ارشی (مثلاً کمبود پروتئین C) با یک یا چند عامل اکتسابی (مثل حاملگی، بی حرکتی، جراحی) مجموعه سیستم هموستاز را به سمت بروز ترومبوز سوق می دهد<sup>(۶)</sup>. مطالعه های اخیر افزایش سطح فاکتور VIII را به عنوان یک فاکتور خطر در بروز ترومبوز وریدی نشان می دهد. مطالعه ای که در یک گروه بزرگ انجام گرفت، فاکتور VIII را به عنوان یک عامل غیر وابسته در ایجاد ترومبوز وریدی معرفی نمود. سایر مطالعه های بعدی نیز همگی تایید کننده ارتباط بین فاکتور VIII افزایش یافته و ترومبوز وریدی می باشند<sup>(۷، ۸)</sup>. در این مطالعه هدف بررسی اثر افزایش سطح فاکتور VIII در ایجاد ترومبوز وریدی در بیماران مراجعه کننده با

سال ( $11/11$ ) بودند. اندازه‌گیری فاکتور VIII برای تمامی نمونه‌ها ( $152$  بیمار و  $130$  کنترل) انجام گرفت. میانگین فاکتور VIII در گروه بیمار  $157/26$  IU/dl بود ( $SD \pm 53/8$ ). کمترین مقدار  $66$  IU/dl و بیشترین  $364$  IU/dl به دست آمد. میانگین فاکتور VIII در گروه کنترل  $111/78$  IU/dl بود ( $SD \pm 29/68$ ). در این گروه کمترین مقدار  $42$  IU/dl و بیشترین مقدار  $195$  IU/dl به دست آمد (جدول ۱).

جدول ۱: بررسی گروه بیمار و کنترل از نظر سطح فاکتور VIII با در نظر گرفتن عدد Cut-off  $180$  IU/dl به عنوان

جمع (%)	فاکتور VIII طبیعی		فاکتور VIII افزایش یافته		سطح فاکتور گروه
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
( $100$ )( $152$ )	$28/9$	$44$	$71/1$	$108$	بیمار
( $100$ )( $130$ )	$3/1$	$4$	$96/9$	$126$	کنترل
( $100$ )( $282$ )	$17$	$48$	$83$	$234$	جمع



نمودار ۱: مقایسه گروه بیماران ترومبوفیلی و گروه کنترل از نظر گروه‌بندی سنی

آزمون آماری کایدو ارتباط معنی‌داری را از نظر فاکتور VIII بین گروه بیمار و گروه کنترل نشان داد ( $p \leq 0.001$ ). در این مطالعه بین جنس و سن و سطح فاکتور VIII چه در گروه بیمار و چه در گروه کنترل ارتباط معنی‌داری دیده نشد. در گروه بالای  $60$  سال شیوع ترومبوز بالاتر از گروه کنترل به دست آمد اما این مقدار از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۱).

بود که بر اساس Activated partial APTT (Thromboplastin Time) و با استفاده از کیت‌های شرکت استانگو انجام گرفت. دستگاه مورد استفاده یک آنالایزر انعقادی تمام اتوماتیک به نام STA-COMPACT بود. کلیه آزمایش‌ها توسط این دستگاه و در بخش انعقاد سازمان انتقال خون ایران انجام گرفت. این بخش (انعقاد) عضو برنامه کنترل کیفی بین‌المللی NEQAS و مورد تایید WHO است. کنترل‌ها و کالیبراتورهای مورد استفاده نیز از شرکت استانگو بود که دارای گواهینامه FDA می‌باشد. در روش One-stage assay، پلاسمای مورد نظر ابتدا با بافر owrenkoller به نسبت  $1:10$  ریقیق شد و سپس با پلاسمای فاقد فاکتور VIII مخلوط گردید. به دنبال آن، معرف APTT به این مخلوط اضافه شد و سپس این مخلوط به مدت  $240$  ثانیه در دمای  $37^{\circ}\text{C}$  انکوبه گردید. پس از این زمان،  $\text{CaCl}_2$  به این مجموعه اضافه و زمان لخته شدن اندازه‌گیری شد. زمان به دست آمده با منحنی کالیبراسیون مقایسه و مقدار فاکتور VIII محاسبه گردید. روش انجام آزمایش قبل‌اً طراحی و منحنی کالیبراسیون نیز ترسیم شده بود.

علی‌رغم این که مقدار طبیعی فاکتور VIII در مطالعه‌های قبلی  $50-150$  IU/dl ذکر شده بود، اما جهت تعیین مقدار طبیعی فاکتور VIII در جامعه ایرانی و به دست آوردن یک Cut-off مطمئن‌تر، از بین نمونه‌های طبیعی این دامنه به دست آمد. تعیین Cut-off به صورت، میانگین به اضافه دو انحراف معیار (SD) محاسبه شد. نتایج به دست آمده توسط نرم‌افزار آماری SPSS ۱۱/۵ و آزمون کایدو مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. با توجه به آزمون آماری و برنامه نرم‌افزاری، P Value از  $0.05$  معنی‌دار در نظر گرفته شد.

#### یافته ها

در این مطالعه  $152$  نمونه بیمار و  $130$  نمونه کنترل مورد ارزیابی قرار گرفتند. گروه بیمار شامل  $84$  مرد ( $44/7\%$ ) و  $68$  زن ( $55/3\%$ ) بودند که میانگین سن آن‌ها  $40/65$  سال ( $SD \pm 13/64$ ) بود. گروه کنترل شامل  $75$  مرد ( $57/7\%$ ) و  $55$  زن ( $42/3\%$ ) با میانگین سنی  $39/61$

فاکتور VIII افزایش یافته هستند. در حالی که با همین Cut-off در گروه کنترل ۵/۵٪ از خانم‌ها و فقط ۱/۳٪ از آقایان دارای فاکتور VIII افزایش یافته‌اند (جدول ۲).

### بحث

در مطالعه‌های انجام شده، سطح طبیعی فاکتور VIII بین ۱۵۰ IU/dl-۵۰ تعريف شده است. از مدت‌ها پیش کمبود فاکتور VIII به عنوان عامل بیماری هموفیلی A معرفی شده است. اما امروزه مشخص شده که افزایش سطح فاکتور VIII می‌تواند به عنوان یک شاخص غیر وابسته باعث افزایش خطر در بیماری‌های ترومبوتیک شود (۹).

نقش افزایش فاکتور VIII در ترومبوز، اولین بار حدود ۲۰ سال پیش در ارتباط با بیماری ایسکمیک قلب و بیماری عروق محیطی توصیف شد. با این همه بیشتر مقالات اخیر در مورد نقش فاکتور VIII در بیماری ترومبوآمبولیک معطوف گشته است (۱۰).

مطالعه‌های متعددی نشان می‌دهند که بین فاکتور VIII افزایش یافته و افزایش خطر ابتلا به ترومبوز ارتباط معنی‌داری وجود دارد. این مشاهدات مشخص می‌کند که ترومبوآمبولی وریدی یک بیماری چند علتی است و قبل از این که فرد در آستانه حمله ترومبوتیک قرار گیرد، مجموع چندین فاکتوری را مستعد به ترومبوز می‌نماید. تاثیر بالا بودن سطح فاکتور VIII در ایجاد ترومبوز وریدی علامت‌دار در ارتباط با حاملین فاکتور V لیدن مورد مطالعه قرار گرفته است. میزان فاکتور VIII بیش از ۱۵۰ IU/dl در افراد با فاکتور V لیدن، باعث افزایش خطر ایجاد ترومبوز می‌گردد (۱۱).

هم چنین مواردی از ترومبوز در افرادی که فاکتور VIII بیش از ۱۵۰ IU/dl داشته و از قرص‌های ضد بارداری خوراکی استفاده می‌کردن نیز مشاهده شده است (۱۲). به نظر می‌رسد که بالا بودن فاکتور VIII باعث افزایش روند ایجاد ترومبوین و تشکیل فیبرین می‌شود (۱۳).

در سال ۱۹۶۹، جیک و همکاران گزارش کردنده که گروه خونی غیر O باعث افزایش خطر ترومبوز وریدی می‌شود (۱۴). امروزه ما می‌دانیم که در افراد با گروه خونی

نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که مقدار طبیعی فاکتور VIII در گروه کنترل به عنوان نماینده‌ای از افراد ایرانی ۱۷۱-۵۲ IU/dl می‌باشد که این مقدار بالاتر از مقادیر گزارش شده‌ای است که در آزمایشگاه‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد.

در این تحقیق عدد ۱۸۰ IU/dl به عنوان Cut-off در نظر گرفته شد (میانگین به اضافه دو انحراف معیار (SD))، زیرا در این نقطه Cut-off دارای ۹۵٪ اختصاصیت است. با در نظر گرفتن این Cut-off، مقدار فاکتور VIII در گروه بیمار نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری افزایش یافته است به طوری که دارای ۹/۴۱ OR : ۴/۲۵ (OR : ۹/۴۱) و ۳/۱ CI : ۴/۲۷٪ از گروه بیمار و ۹/۹۵ CI : ۷/۲۸٪ از گروه کنترل باشد.

از گروه کنترل بالاتر از این Cut-off قرار گرفتند. چنانچه در این مطالعه از مقدار ۱۵۰ IU/dl که به عنوان حد بالای مقدار فاکتور VIII از آن ذکر می‌شود، استفاده می‌کردیم، ۵۰٪ از گروه بیمار و ۸/۵٪ از گروه کنترل در حد بالای این مقدار قرار می‌گرفتند. در این حالت (OR : ۸/۸۴ و ۷/۲ CI : ۸/۸۴٪) به دست می‌آید.

بررسی میزان طبیعی سطح فاکتور VIII نشان می‌دهد که این مقدار در خانم‌ها بیشتر از آقایان است. چنانچه در این بررسی، از ۱۸۰ IU/dl به عنوان Cut-off استفاده شود، در گروه بیمار ۳/۳۵٪ از خانم‌ها و ۸/۲۳٪ از آقایان دارای

جدول ۲: بررسی گروه بیمار و کنترل بر حسب جنس و با در نظر گرفتن سطح فاکتور VIII

جمع (%)	فاکتور VIII طبیعی افزایش یافته				سطح فاکتور گروه
	مرد	زن	مرد	زن	
	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)	تعداد (%)	
(۱۰۰)۱۵۲	۲۴ (۳۵/۳)	۲۰ (۲۳/۸)	۴۴ (۶۴/۷)	۶۴ (۷۶/۲)	بیمار
(۱۰۰)۱۳۰	۳ (۵/۵)	۱ (۱/۳)	۵۲ (۹۴/۵)	۷۴ (۹۸/۷)	کنترل
(۱۰۰)۲۸۲	(۱۷)۴۸	(۸۳)۲۳۴			جمع

از آن جا که متغیرهای سن، جنس و نژاد در مقدار فاکتور VIII دخیل هستند، توصیه می‌شود برای هر جامعه، مقدار طبیعی فاکتور VIII به دست آید و سپس Cut-off برای آن تعیین شود(۱۶).

ولزو همکاران در تحقیقی که در سال ۲۰۰۵ انجام دادند، ۲۷۰ IU/dl را به عنوان Cut-off در نظر گرفتند(۲۲). گرچه اختلاف مقدار Cut-off در دو مطالعه قابل توجه می‌باشد با این همه میزان شیوع فاکتور VIII افزایش یافته در مطالعه ولز ۲۰٪ و در مطالعه حاضر حدود ۲۸٪ می‌باشد که نزدیک به هم است.

چنانچه در این مطالعه، ۱۵۰ IU/dl به عنوان Cut-off انتخاب می‌شد، ۵۰٪ از گروه بیماران بالاتر از آن قرار می‌گرفتند اما با در نظر گرفتن ۱۸۰ IU/dl، ۲۸٪ از گروه بیماران بالاتر از این Cut-off قرار گرفتند.

هم چنین در گروه کنترل نیز با در نظر گرفتن ۱۸۰ IU/dl، ۸٪ و با در نظر گرفتن ۱۵۰ IU/dl به عنوان Cut-off فقط ۳٪ در این محدوده قرار گرفتند.

مطالعه ژرمیک و همکاران در سال ۱۹۷۶ نشان داد که تاثیر جنسیت در مقدار فاکتور VIII قابل توجه نیست(۱۶). اما در مطالعه ولز ارتباط معنی داری میان میانگین فاکتور VIII، بین گروه خانم‌ها و آقایان به دست آمد(p=۰/۰۰۸). (۲۱).

در این مطالعه میزان فاکتور VIII افزایش یافته در گروه خانم‌ها بیشتر از آقایان بود. به طوری که در گروه آقایان ۲۳٪ و در گروه خانم‌ها ۳۵٪ دارای فاکتور VIII افزایش یافته بودند. اما چون از لحاظ آماری این افزایش معنی دار نبود نمی‌توان به طور قاطع گفت که خطر ابتلا به ترومبوز در خانم‌ها نسبت به آقایان بالاتر خواهد بود. خطر ترومبوز با بالا رفتن سن افزایش می‌یابد همان طور که شیوع ترومبوز در گروه سنی بالای ۶۰ سال افزایش داشت اما چون از لحاظ آماری این افزایش معنی دار نبود نمی‌توان قاطعانه بر فاکتور سن تأکید کرد.

### نتیجه‌گیری

هنگامی که افزایش فاکتور VIII در آزمایش‌های غربالگری ترومبوفیلی مورد نظر باشد، باید مطمئن شد که

غیر O سطح فاکتور VIII و فون ویلبراند بالاتر از افراد با گروه خونی O می‌باشد(۱۸-۱۵).

در یک مطالعه بزرگ جمعیتی (Case-control) در مورد ترومبوز وریدی (Leiden Thrombophilia study)، گروه خونی غیر O، FVIII:C و vWF:Ag به عنوان عوامل خطر ترومبوز محسوب شدند. آن‌ها در این تحلیل چندگانه، نشان دادند که فاکتور VIII یک عامل غیر وابسته برای ترومبوز وریدی محسوب گردیده و فون ویلبراند و گروه خونی فقط عوامل خطری هستند که تا حدی تاثیر در مقدار فاکتور VIII دارند(۱۹). خطر ابتلا به ترومبوز وابسته به دوز می‌باشد و به ازای هر ۱۰ IU/dl افزایش فاکتور VIII، خطر ابتلا به اولین حمله ترومبوتیک ۱۰٪ افزایش می‌یابد. شیوع فاکتور VIII افزایش یافته در افرادی که برای اولین بار چهار حمله DVT شده‌اند بالاست(۲۵٪). هم چنین ۱۱٪ از کنترل‌های سالم نیز دارای فاکتور VIII بیش از ۱۵۰ IU/dl می‌باشند(۲۰، ۸).

در این مطالعه به این نتیجه رسیدیم که فاکتور VIII افزایش یافته خطر ابتلا به اولین حمله ترومبوز و یا ترومبوز مکرر را افزایش می‌دهد. بررسی‌های آماری در این مطالعه ۹/۴۱ OR: ۲/۴۷ و ۰/۴۸ CI: ۰/۹۵٪ را در ارتباط با فاکتور VIII، بالای ۱۸۰ IU/dl نشان می‌دهد. با توجه به این که نمونه خون بیماران حداقل سه ماه پس از بروز VTE (Venous thromboembolic events) گرفته شد، اثر بسیاری از عوامل گذرا بر افزایش موقت فاکتور VIII حذف گردید. لذا در این مطالعه تاثیر فاکتورهای خطر موقت و گذرا بر مقدار فاکتور VIII حذف شده است.

در ضمن با توجه به دامنه طبیعی (Normal range) به دست آمده در این مطالعه برای افراد ایرانی و با توجه به نژاد، مقایسه گروه بیمار با گروه کنترل نسبت به این مقدار دامنه انجام شد. بسیاری از تحقیقات گذشته، مقادیر نرمال ذکر شده در کتب مرجع، مثلاً ۵۰-۱۵۰ IU/dl برای فاکتور VIII را در نظر گرفته و تفسیر نتایج را بر اساس آن پایه گذاری کرده‌اند.

این مطالعه نشان داد که محدوده بالای مقدار طبیعی (Upper Limit) فاکتور VIII در جامعه ما بالاتر از مقادیر گزارش شده در برخی مطالعه‌های قبلی است.

باید توسط پژوهشگران برای تفسیر مقدار Cut-off در نظر گرفته شود. دانستن یک Cut-off مناسب جهت تشخیص، بسیار اهمیت دارد و تعیین آن توسط یک مرکز تخصصی که بتواند این مقدار را با توجه به سن تعیین نماید الزامی است (۲۴).

در بسیاری از آزمایشگاهها مقادیر نرمال از بین دهنده‌هایی به دست می‌آید که سن آن‌ها حدود ۴۰ سال است در صورتی که میانگین سن افراد دچار ترومبوز در حدود ۶۰ سال می‌باشد.

در مطالعه حاضر شیوع فاکتور VIII افزایش یافته در گروه بیماران ۲۸/۹٪ بود، که این میزان شیوع قابل مقایسه با شیوع فاکتور ۷ لیدن (که بیشترین میزان شیوع را در مبحث ترومبوفیلی داراست) می‌باشد. لذا افزایش سطح فاکتور VIII از فاکتورهای خطر مهمن جهت ترومبوزهای مکرر است و این الزام قرار گرفتن اندازه‌گیری فاکتور VIII در آزمایش‌های غربالگری ترومبوفیلی را با توجه به شیوع بالای آن تایید می‌کند.

این مقدار به دست آمده، قابل اعتماد بوده و حدس ما در مورد این که فرد مورد نظر خطر ترومبوز را دارد، صحیح است. مهم‌ترین مطلب، اندازه‌گیری صحیح فاکتور (Factor assay) VIII می‌باشد.

غلب روش‌های اندازه‌گیری F VIII: C بر اساس روش اصلاح شده APTT به نام One-stage assay انجام می‌شود. از مزایای این روش ساده، سریع و نسبتاً ارزان بودن آن است اما اشکال این روش آن است که گاهی نتایج کاذب بالایی از میزان فاکتور VIII به دست می‌آید که دلیل آن فعال شدن سیستم انعقادی در طی روند نمونه‌گیری و یا نگهداری نمونه است (۲۲). ولی F VIII:Ag که به روش الیزا انجام می‌گیرد دقیق‌تر است. مزیت این روش (در صورتی که خوب طراحی شده باشد) عدم حساسیت آن به فعال شدن سیستم انعقاد است اما ایراد آن طولانی بودن زمان و پیچیده بودن انجام آزمایش می‌باشد (۲۳).

سن یکی از عوامل مهم دخالت کننده است که همواره

**References :**

- 1- Schroeder ML, Lee GR. Wintrobe's clinical hematology. 10<sup>th</sup> ed. Lippincott Williams and Wilkins;2002.p. 1730-40.
- 2- Beutler E, Lichtman MA, Coller BS. Williams Hematology. 6<sup>th</sup> ed. New York: McGrawHill; 2001.p. 1735-41.
- 3- Rosendaal FR. Venous thrombosis: a multicausal disease. Lancet 1999; 353:1167-73.
- 4- Van Hylckama Vlieg A, Rosendaal FR. Interaction between oral contraceptive use and coagulation factor levels in deep venous thrombosis. J Thromb Haemost 2003; 1(10):2186-90.
- 5- Koeleman BP, Reitsma PH, Allaart CF, Bertina RM. Activated protein C resistance as an additional risk factor for thrombosis in protein C-deficient families. Blood 1994; 84:1031-5.
- 6- Lensen RP, Rosendaal FR, Koster T, Allaart CF, de Ronde H, Vandenbroucke JP, et al. Apparent different thrombotic tendency in patients with factor V Leiden and protein C deficiency due to selection of patients. Blood 1996; 88:4205-8.
- 7- Bowen DJ, MacLean RM, Pellard S, Collins PW. High concentrations of coagulation factor VIII and thrombosis: is the factor VIII-binding domain of von Willebrand factor implicated? Br J Haematol 2001; 113(3):655-7.
- 8- Kraaijenhagen RA, in't Anker PS, Koopman MM, Reitsma PH, Prins MH, van den Ende A, et al. High plasma concentration of factor VIIIc is a major risk factor for venous thromboembolism. Thromb Haemost 2000; 83:5-9.
- 9- O'Donnell J, Mumford AD, Manning RA, Laffan MA. Marked elevation of thrombin generation in patients with elevated FVIII: C and venous thromboembolism. Br J Haematol 2001; 115(3):687-91.
- 10- Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Miller GJ, Chakrabarti RR, North WR, et al. Haemostatic function and ischaemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. Lancet 1986; 2:533-7.
- 11- Lensen R, Rosendaal FR, Bertina RM, Vandenbroucke P. High factor VIII levels: an additional risk factor for venous thrombosis in families with factor V Leiden. Thromb Haemost 1999;834.
- 12- Bloemenkamp KWM, Helmerhorst FM, Rosendaal FR, Vandenbroucke JP. Venous thrombosis, oral contraceptives and high factor VIII levels. Thromb Haemost 1999; 82:1024-7.
- 13- van Dieijken G, Tans G, Rosing J, Hemker HC. The role of phospholipid and factor VIIa in the activation of bovine factor X. J Biol Chem 1981; 256:3433-42.
- 14- Jick H, Sloane D, Westerholm B. Venous thromboembolic disease and ABO blood type. Lancet 1969;1:539-42.
- 15- Gill JC, Endres-Brooks J, Bauer PJ, Marks WJ Jr, Montgomery RR. The effect of ABO blood group on the diagnosis of von Willebrand disease. Blood 1987;69: 1691-5.
- 16- Jeremic M, Weisert O, Gedde-Dahl TW. Factor VIII (AHG) levels in 1016 regular blood donors: the effects of age, sex, and ABO blood groups. Scand J Clin Lab Invest 1976; 36:461-6.
- 17- Schleef M, Strobel E, Dick A, Frank J, Schramm W, Spannagl M. Relationship between ABO and secretor genotype with plasma levels of factor VIII and von Willebrand factor in thrombosis patients and control individuals. Br J Haematol 2005;128(1):100-7.
- 18- Stormorken H, Eriksson J. Plasma antithrombin III and factor VIII antigen in relation to angiographic findings, aging and blood groups in middle-aged men. Thromb Haemost 1977; 38:874-80.
- 19- Koster T, Blann AD, Briët E, Vandenbroucke JP, Rosendaal FR. Role of clotting factor VIII in effect of von Willebrand factor on occurrence of deep-vein thrombosis. Lancet 1995;345:152-5.
- 20- Kamphuisen PW, Eikenboom JCJ, Vos HL, Pablo R, Sturk A, Bertina RM, et al. Increased levels of factor VIII and fibrinogen in patients with venous thrombosis are not caused by acute phase reactions. Thromb Haemost 1999; 81:680-3.
- 21- Wells PS, Langlois NJ, Webster MA, Jaffery J, Anderson JA. Elevated factor VIII is a risk factor for idiopathic venous thromboembolism in CANADA-is it necessary to define a new upper reference range for factor VIII? Thromb Haemost 2005; 93:842-6.
- 22- Tripodi A, Chantarangkul V, Martinelli I, Bucciarelli P, Mannucci PM. A shortened activated partial thromboplastin time is associated with the risk of venous thromboembolism. Blood 2004;104:3631-4.
- 23- Barrowcliffe TW, Raut S, Sands D, Hubbard AR. Coagulation and chromogenic assays of factor VIII activity: general aspects, standardization, and recommendations. Semin Thromb Hemost 2002; 28(3): 247-56.
- 24- Balleisen L, Bailey J, Epping PH, Schulte H, van de Loo J. Epidemiological study on factor VII, factor VIII and fibrinogen in an industrial population, I: baseline data on the relation to age, gender, body-weight, smoking, alcohol, pill-using, and menopause. Thromb Haemost 1985; 54:475-9.

## Evaluation of elevated FVIII in patients with thrombophilia

*Tabatabaie M.<sup>1</sup>(MS), Azarkeivan A.<sup>1,2</sup>(MD), AhmadiNejad M.<sup>1</sup>(MD), KarbasiZadeh M.<sup>1</sup>(DMT), Tavasoli F.<sup>1</sup>(BS), Toolabi A.M.<sup>1</sup>(MD), Maghsudlu M.<sup>1</sup>(MD)*

<sup>1</sup>*Iranian Blood Transfusion Organization-Research Center, Iran*

<sup>2</sup>*Thalassemia Clinic, Tehran, Iran*

### Abstract

#### Background and Objectives

Thrombus formation may form enhanced coagulation or impaired fibrinolysis. An increased tendency for the blood to clot is referred to as the hypercoagulable state or thrombophilia which includes various inherited and acquired clinical disorders or mixed conditions. There are many studies suggesting that elevated factor VIII may be a common and independent risk factor for thrombotic events. We tried to assess the level of factor VIII in patients with idiopathic thrombosis.

#### Materials and Methods

Our cases were the patients with idiopathic venous thrombosis having referred for hypercoagulable studies to Coagulation Lab in Iranian Blood Transfusion Organization. The inclusion criterion was the occurrence of thrombotic event confirmed by objective diagnostic methods coupled with three months of follow-up without any other disorder. Our controls were from healthy blood donors and matched with the cases on sex, ethnicity, and age. Plasma of a healthy person was used to establish the normal reference range according to which our patients are compared. Factor VIII levels were measured using a one-staged assay, the PTT based Diagonistica Stago on the STA compact automated coagulation factor analyzer. SPSS and Chi-square were finally used for data analysis.

#### Results

One hundred fifty two cases and 130 controls enrolled. The mean factor VIII level for cases was 157.26 IU/dl ( $SD \pm 53.8$ ) with the minimum level of 66 and maximum of 364 IU/dl. For controls, the mean factor VIII level was 111.78 IU/dl ( $SD \pm 29.68$ ) with the minimum level of 42 and the maximum of 195 IU/dl. These levels were statistically significant and higher in the case group. The elevated FVIII level was higher in females than males (35.3% vs 23.8%) and increased with age. The normal range in the control group varied within 52-171 IU/dl, which is higher than the normal level of 50-150 IU/dl.

#### Conclusions

There are many studies showing that increased FVIII level may be an independent risk factor for thrombosis. Our results suggested elevated FVIII level in 28.9% of the patients with thrombosis compared to 3.1% in the control group. So, factor VIII measurement is recommended to be practiced in routine thrombophilia screening programs.

**Key words:** Thrombosis, Factor VIII, Venous thromboembolism, Risk factor, Thrombophilia  
*SJIBTO 2008; 5(3): 149-156*

*Received: 15 Dec 2007*

*Accepted: 9 Jul 2008*

*Correspondence:* Azarkeivan A., Pediatric Hematology Specialist. Iranian Blood Transfusion Organization-Research Center.

P.O.Box: 14665-1157, Tehran, Iran. Tel: (+9821)88601599; Fax: (+9821)88601599  
E-mail: azarkeivan@ibto.ir