دانشگاه علوم پزشکی
و خدمات بهداشتی و درمانی بوشهر

مرکز تحقیقات
طب گرمسیری و عفونی خلیج فارس

CrossMarck

مقاله پژوهشی

هاپلوتایپ‌های هموفیلی A در جنوب غربی ایران

بیژن کیخایی دهدزی[1]، علی خدادادی[1]، ارتا فرهادی‌کیا[2]، فائزه عباسی[1]، سعید بیطرف[1]، رویا صالحی کهیش[1]*

[1] مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
[2] گروه پزشکی عمومی، دانشکده پزشکی، دانشگاه ازمیر اکونومی، ازمیر، ترکیه

چکیده

زمینه: هموفیلی A در ایران، به دلیل تعداد قابل توجه و عوارض ناشی از آن، مورد توجه قرار داشته و در منطقه جنوب غربی ایران، چالش مهم مراقبت‌های بهداشتی است. عوامل متعددی در شیوع و بروز هموفیلی A در جنوب غرب ایران نقش دارند که عبارتند از: استعداد ژنتیکی، ازدواج‌های فامیلی و دسترسی محدود به خدمات جامع مراقبت‌های بهداشتی. هدف از انجام این مطالعه، بررسی هاپلوتایپ‌های شایع هموفیلی A در این منطقه از کشورمان است.

مواد و روش‌ها: داده‌های پرونده پزشکی بیماران مبتلا به هموفیلی A در بازه زمانی ۱۴ ساله از ۱۴۰۲-۱۳۸۸ در پرسشنامه‌ای شامل: سن، جنسیت، فرم یا شدت بیماری، بیشترین محل خونریزی، میزان بقا و علت مرگ، محل سکونت، گروه خونی، قومیت، نسبت خانوادگی و نوع جهش وارد شد. شدت بیماری بر اساس نتایج میزان فاکتور ۸ بیماران، و نوع جهش بر اساس آزمایش مولکولی و تعیین توالی (تعیین موتاسیون با روش مستقیم یا مطالعه پیوستگی ژنی از جمله VNTR) به دست آمد.

یافته‌ها: از ۴۰ بیمار وارد شده به این تحقیق، ۳ بیمار مؤنث (۷/۵ درصد) و ۳۷ نفر (۹۲/۵ درصد) مذکر بودند. از نظر فرم بیماری، بیشترین میزان را فرم شدید بود. از نظر محل خونریزی در ۳۹ بیمار، بیشترین محل خونریزی در مفاصل و تنها در یک مورد در دستگاه گوارش رؤیت شد. از نظر موتاسیون و وارونگی ژن‌ها، تنوع جهش زیاد دیده شد، بیشترین گزارش، وارونگی اینترون ۲۲ بود.

نتیجه‌گیری: شناسایی جهش‌های ژنتیکی بیماری هموفیلی، به مراقبت‌های بالینی کمک می‌کند. علاوه بر آن، آزمایش ژنتیک برای شناسایی ناقلین و تشخیص قبل از تولد، اندیکاسیون دارد.

واژگان کلیدی:
هموفیلی A
هاپلوتایپ
جنوب غربی
ایران

***نویسنده مسئول:**
رویا صالحی کهیش
royaarta@yahoo.com

کد اخلاق:
IR.AJUMS.MEDICINE.RE۱۴۰۲ .۰۸۳

دریافت: ۱۴۰۳/۰۷/۲۴
پذیرش: ۱۴۰۳/۱۰/۱۲

پیام کلیدی: در این مطالعه فرم شدید هموفیلی، به ویژه در میان مردان و قومیت عرب شایع بوده، بیشترین جهش وارونگی ۲۲؛ و از نظر محل خونریزی، مفاصل و در یک مورد خونریزی گوارشی گزارش شد. شناسایی جهش‌های ژنتیکی بیماری هموفیلی، به مراقبت‌های بالینی کمک می‌کند.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]

[DOI: 10.61186/ismj.27.3.189]

Original Research

Hemophilia A Haplotypes in Southwestern Iran

Bijan Keikhaei Dehdezi [1], Ali Khodadadi [1], Arta Farhadi Kia [2], Faezeh Abbasi [1], Saeed Bitraf [1], Roya Salehi Kahyesh [1*]

[1] Thalassemia & Hemoglobinopathy Research center, Health Research Institute, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.

[2] Department of General Medicine, School of Medicine, Izmir University of Economics, Izmir, Türkiye

Abstract

Background: Hemophilia A has received attention in Iran due to its significant patient population and number of complications and comprises a major healthcare challenge in the southwestern region. Several factors contribute to the prevalence and incidence of hemophilia A in southwestern Iran, including genetic predisposition, consanguineous marriages, and limited access to comprehensive healthcare services. This study aimed to investigate the common haplotypes of hemophilia A in this region of our country.

Materials and Methods: Medical record data of patients with hemophilia A over 14 years from 2009 to 2023 were entered into a questionnaire, including age, gender, form or severity of the disease, the most common bleeding site, survival rate, cause of death, place of residence, blood type, ethnicity, family relationship, and mutation type. The severity of the disease was determined based on the results of the patient's factor VIII levels, and the mutation type was determined based on molecular testing and sequencing (mutation determination by direct method or gene linkage study, including VNTR).

Results: Of the 40 patients in this study, three were female (7.5%), and 37 were male (92.5%). The most common disease form was severe. In 39 patients, the most common bleeding site was in the joints, and only one case had bleeding in the gastrointestinal tract. A high mutation diversity was observed in gene mutations and inversions; the most reported case was intron-22 gene inversion.

Conclusion: Identifying genetic mutations in hemophilia disease helps promote the clinical care available for these patients. Genetic testing is also indicated for carrier identification and prenatal diagnosis.

Keywords:
Hemophilia A
haplotype
southwestern
Iran.

***Corresponding author:**
Roya Salehi Kahyesh
royaarta@yahoo.com

Ethical code:
IR.AJUMS.MEDICINE.RE 1402 083

Received: 2024/10/15
Accepted: 2025/01/01

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]

[DOI: 10.61186/ismj.27.3.189]

مقدمه

هموفیلی A (Haemophilia A) یا نقص کلاسیک فاکتور ۸، به دلیل اختلالات ژنتیکی در فرایند تولید فاکتور انعقادی هشت در بدن ایجاد شده و باعث افزایش دفعات و شدت خونریزی می‌شود (۱). این بیماری، در اکثر موارد، با وراثت وابسته به X مغلوب، به ارث می‌رسد و عمدتاً مردان را مبتلا می‌کند (۲). علاوه بر این، مواردی نیز وجود دارد که این بیماری، ناشی از بروز جهش‌های خودبه‌خودی است و علیرغم این که این اختلال، از والدین به فرزندان منتقل می‌شود، اما حدود یک سوم موارد یافت شده سابقه خانوادگی قبلی نداشته و به علت یک جهش جدید و تغییر در ژن، ایجاد می‌شود (۳).

افراد مبتلا به هموفیلی A ممکن است خونریزی طولانی مدت، خارجی و داخلی، حتی در اثر صدمات جزئی را تجربه کنند. این بیماران در معرض خطر خونریزی مفصلی، هماتوم‌های بافت نرم، کبودی‌ها، خونریزی داخل صفاقی، خونریزی داخل جمجمه‌ای، به ویژه خونریزی در مفاصل یا عضلات که منجر به عوارض طولانی مدت مانند آسیب مفاصل و اختلال در تحرک می‌شود، همچنین سبب خونریزی‌های پس از عمل و گاهاً تهدید کننده زندگی می‌شوند. ابتلا به هموفیلی A، همچنین ممکن است سبب خونریزی داخلی شود (۴).

ژن فاکتور ۸، پروتئین‌های انعقادی ۸ را ایجاد نموده که در روند لخته شدن خون و جلوگیری از خونریزی اهمیت دارد، محل اصلی این پروتئین‌ها کبد بوده و به فرم غیرفعال به جریان خون وارد می‌شود و برای فعال شدن به پروتئین دیگری بنام وان ویلبراند متصل شده و در زمان آسیب عروقی، فاکتور ۸ از وان ویلبراند جدا شده و فعال می‌گردد و با اتصال به فاکتور ۱۰ انعقادی در پروسه آبشاری لخته شدن خون شرکت می‌کند (۵). جهش‌های متعددی وجود دارد که به دلیل تفاوت در تغییرات ژن فاکتور VIII (و پروتئین حاصل) می‌تواند باعث هموفیلی A شود. افراد مبتلا به هموفیلی اغلب سطحی از فاکتورهای انعقادی فعال دارند. هموفیلی A به سه فرم: خفیف، متوسط و شدید وجود دارد که در بیش از نیمی از موارد، به فرم شدید دیده می‌شود، معیار این دسته‌بندی بر اساس سطح فاکتور انعقادی در خون می‌باشد: اگر سطح فاکتور زیر ۱درصد باشد؛ فرم شدید بیماری، سطح فاکتور بین ۴-۱ درصد؛ متوسط و بین ۲۵-۵ درصد فرم خفیف هموفیلی A محسوب می‌شود. در افراد، به ویژه آن‌هایی که هموفیلی متوسط یا خفیف دارند، هر نوع ضربه می‌تواند اولین خونریزی قابل توجه را ایجاد کند. هموفیلی به طور قابل ملاحظه‌ای خطر خونریزی طولانی مدت ناشی از صدمات معمولی را افزایش می‌دهد و در موارد شدید، خونریزی می‌تواند خود به خود و بدون علت ظاهری رخ دهد. دوره‌های خونریزی می‌تواند در هر جایی از بدن ظاهر شود (۵). یکی از مشکلات درمانی در این بیماران، ایجاد آنتی‌بادی‌های بازدارنده علیه فاکتور ۸ به دلیل انفوزیون‌های مکرر است. این مشکل زمانی ایجاد می‌شود که بدن فاکتور ۸ تزریق شده به عنوان درمان را، عامل خارجی تشخیص می‌دهد، زیرا بدن قادر به تولید این فاکتور نیست. در این افراد، می‌توان فاکتور VII فعال، که پروتئینی در مسیر بیرونی آبشار انعقادی است، به عنوان درمان خونریزی در افراد مبتلا به هموفیلی و آنتی‌بادی علیه فاکتور جایگزینی VIII بکار برد (۴ و ۵).

هموفیلی A در ایران، به دلیل تعداد قابل توجه موارد گزارش شده و نیز عوارض ناشی از آن، مورد توجه قرار دارد. در منطقه جنوب غربی ایران، هموفیلی A، چالش مهم مراقبت‌های بهداشتی بوده و محققان و متخصصان پزشکی را بر آن داشته تا شیوع، بروز، تظاهرات بالینی و گزینه‌های درمانی موجود را مطالعه کنند. عوامل متعددی در شیوع و بروز هموفیلی A در جنوب غرب ایران نقش دارند که عبارتند از: استعداد ژنتیکی، ازدواج‌های فامیلی و دسترسی محدود به خدمات جامع مراقبت‌های بهداشتی. علاوه بر چالش‌های مراقبت‌های بهداشتی، هموفیلی A همچنین پیامدهای اقتصادی و اجتماعی برای بیماران و خانواده‌های آن‌ها دارد. هزینه بالای درمان جایگزینی فاکتور، به عنوان تنها درمان اصلی هموفیلی A، می‌تواند فشار مالی قابل توجهی را برای خانواده‌های آن‌ها ایجاد نموده و تأثیر قابل توجهی در کیفیت زندگی بیمار باقی بگذارد. هدف از انجام این تحقیق، شناسایی هاپلوتایپ‌های هموفیلی A در جنوب غربی کشورمان، به منظور غربالگری و راهکارهای پیشگیرانه می‌باشد.

مواد و روش‌ها

در مطالعه گذشته‌نگر توصیفی- مقطعی حاضر، پرونده پزشکی کلیه بیماران مبتلا به هموفیلی A در بازه زمانی ۱۴ ساله از ۱۳۸۸-۱۴۰۲ به تعداد ۴۰ نفر، مورد ارزیابی قرار

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]

[DOI: 10.61186/ismj.27.3.189]

گرفت. داده‌های این تحقیق در پرسشنامه‌ای شامل: سن، جنسیت، فرم یا شدت هموفیلی A، بیشترین محل خونریزی، میزان بقا و علت مرگ، محل سکونت، گروه خونی، قومیت، وجود نسبت خواهر/ برادری، تعداد دفعات خونریزی و نوع جهش وارد شد. شدت بیماری بر اساس نتایج آزمایشگاهی میزان فاکتور ۸ بیماران، و نوع جهش با کمک آزمایش مولکولی و تعیین توالی (تعیین موتاسیون با روش مستقیم یا مطالعه پیوستگی ژنی از جمله VNTR) به دست آمد. همه بیماران ابتدا برای وارونگی اینترون ۲۲ (Inv22)[1] با تکنیک PCR-RFLP غربالگری شدند. سه ناحیه پلی‌مورفیسم درون ژنی برای آنالیز پیوستگی DNA انتخاب و توالی‌های هدف با کمک پلی‌مورفیسم HindIII در اینترون ۱۹، پلی‌مورفیسم BclI در اینترون ۱۸ و پلی‌مورفیسم AlwNI در اینترون ۷ مورد بررسی قرار گرفت. برای انجام آزمایش، ۵ سی‌سی خون در لوله‌های فالکون درپیچ‌دار استریل حاوی EDTA تهیه و سپس استخراج DNA توسط کیت Sambio gDNA انجام شد. برای انجام روش مولکولی از Master Mix شرکت سیناژن استفاده شد با افزودن ۵۰ نانوگرم DNA نمونه بیمار، با شرایط واکنش شامل یك سیکل°C ۹۵ به مدت ۵ دقیقه، ۳۵ سیکل °C ۹۵ به مدت ۳۰ ثانیه، دمای اتصال (Annealing) هر آغازگر به مدت ۳۰ ثانیه (دمای اتصال برای آغازگر BclI °C۵۶، برای HindIII، °C۶۴ و برای AlwNI°C۵۰)، °C۷۲ به مدت ۳۰ ثانیه یك سیکل نهایی °C۷۲ به مدت ۵ دقیقه. واکنش‌ها در دستگاه ترموسایکلر Techgene صورت گرفت. جهت کنترل کیفیت محصولات PCR، الکتروفورز ۵ میکرولیتر از محصول PCR بر روی ژل آگارز ۱/۵ درصد که با اتیدیوم برماید ۰/۵ میکروگرم/ میکرولیتر رنگ‌آمیزی شده بررسی گردید. جهت بررسی پلی‌مورفیسم، محصولات PCR به طور جداگانه تحت اثر آنزیم‌های اندونوکلئاز HindIII، BclI و AlwNI قرار گرفت. ۵ میکرولیتر از محصول PCR برای هر واکنش آنزیمی مورد استفاده قرار گرفت. مقدار آنزیم محدودالاثر و بافر آن طبق دستورالعمل هر آنزیم استفاده شد. نمونه‌ها به مدت ۱۶-۱۲ ساعت در بن ماری °C۳۷ قرار داده شد. در نهایت نتایج حاصل از تأثیر آنزیم‌ها، بر روی ژل آکریل آمید ۱۵ درصد بررسی گردید.

وارونگی اینترون ۲۲ و اینترون ۱، شایع‌ترین جهش‌ها در هموفیلی شدید A، بوده هر نتیجه منفی برای Inv1 از طریق Multiplex PCR مورد آزمایش قرار گرفت. در بیمارانی که هر دو Inv22 و Inv1 منفی بود، تجزیه و تحلیل توالی تمام مناطق کدکننده و مرزهای اگزون-اینترون ژن F8 (مناطق کد کننده ژن FVIII)، مرزهای اینترون/ اگزون، با کمک Multiplex PCR (MPCR) با ۱۲ آغازگر و با برنامه: دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه، ۳۰ سیکل PCR، دمای اتصال (Annealing) هر آغازگر به مدت ۳۰ ثانیه (دمای اتصال برای آغازگر GP-1 و GP-12: °C۵۰، GP-2 و GP-3:°C۵۸، GP-4 GP-8 و GP-13: °C۵۵، GP-5 و GP-7: °C۵۳، GP-6 و GP-9 و GP-10:°C۵۴، GP-11: °C۴۹ دناتوراسیون در ۹۴ درجه سانتی‌گراد برای ۴۰ ثانیه، و extension در ۷۲ درجه سانتی‌گراد برای ۴۰ ثانیه extension نهایی در دمای ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه بود، در دستگاه ترموسایکلر تکثیر شد. داده‌های مطالعه با کمک نرم‌افزار SPSS ویرایش ۲۰ و برای فراوانی نسبی از مجذور کای تحلیل گردید.

در طول مطالعه، اطلاعات بیماران محرمانه باقی ماند. اعضای تیم تحقیقاتی از جزئیات بیانیه هلسینکی درباره اصول اخلاقی در تحقیقات پزشکی آگاه بودند و به شدت متعهد به پیروی از آن‌ها در این مطالعه تحقیقاتی بودند. کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز این مطالعه را با کد اخلاق: ۰۸۳. ۱۴۰۲. IR.AJUMS.MEDICINE.REC تأیید کرد.

یافته‌ها

از ۴۰ بیمار وارد شده به این تحقیق، ۳ بیمار مؤنث (۷/۵ درصد) و ۳۷ نفر (۹۲/۵ درصد) مذکر بودند. از نظر نسبت خانوادگی: دو بیمار برادر و ۲ بیمار خواهر و برادر بودند. کمترین میزان سن بیماران ۳ سال و بیشترین سن ۴۶ سال بود. از نظر فرم بیماری، بیشترین میزان را فرم شدید به خود اختصاص داد. از نظر گروه خونی، بیشترین گروه خونی مبتلایان به ترتیب: O+، B+ و A+ بود. گروه خونی AB- در هیچ بیماری دیده نشد. بیشترین شهر استان خوزستان از نظر ابتلا به هموفیلی، اهواز بود. دو بیمار مذکر

[1] Inversion 22

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]

[DOI: 10.61186/ismj.27.3.189]

مبتلا به فرم شدید بیماری، یک بیمار در اثر نارسایی شدید کبد و دیگری در اثر عوارض کاردیووسکولار، فوت شدند. از نظر محل خونریزی، بیشترین محل خونریزی در مفاصل بود در ۳۹ بیمار و تنها در یک مورد در دستگاه گوارش رؤیت شد. از نظر قومیت، بیشترین میزان هموفیلی A در قومیت عرب به تعداد ۲۶ بیمار (۶۵ درصد) و ۱۴ نفر فارس (۳۵ درصد) گزارش شد.

از نظر موتاسیون و وارونگی ژن‌ها، ۲۸ جهش متنوع دیده شد که بیشترین موتاسیون مشاهده شده Inversion 22 بود. جدول زیر، انواع جهش‌ها را نشان می‌دهد:

جدول ۱. فراوانی جهش‌های هموفیلی A در بیماران استان خوزستان

نوع جهش	موقعیت	تعداد	درصد
c.6443 A>G (p.N2148S) Hemizygote	Exon۲۳	۲	۵
Cd 1708 CGC>THC (Arg>Cys) Hemizygote	Exon۱۴	۱	۲/۵
c.6274-8 A>G Hemizygote	Exon۲۲	۴	۱۰
Inversion 22 Hemizygote	Intron۲۲	۹	۲۵
Cd 2230 CAC>CCC (His>Pro) Hemizygote	Exon۲۴	۱	۲/۵
Cd 1459 Ins A AAA^AaAA AAT Hemizygote	Exon۱۴	۱	۲/۵
Cd 1213 Del A AAA^aTTCAG Hemizygote	Exon۱۴	۱	۲/۵
IVS21-8 A>G Hemizygote	Exon۲۲	۱	۲/۵
c.6274-8 A>G Hemizygote	Exon۲۲	۱	۲/۵
Cd 981 InsA GGA^AAaAAAT Hemizygote	Exon۱۴	۱	۲/۵
c.4819 G>T (p.E1607X) Hemizygote	Exon۱۴	۱	۲/۵
c.6545 G>A (p.R2182H) Hemizygote	Exon۲۳	۱	۲/۵
Cd 114 CCT>CTT (Pro>Leu) Hemizygote	Exon۳	۱	۲/۵
c.801 C>A (p.C367X) Hemizygote	Exon۷	۱	۲/۵
Cd 1212 Ins A AAA^aAAAATTC Hemizygote	Exon۱۴	۱	۲/۵
c.2013 C>G (p.F671L) Hemizygote	Exon۱۳	۱	۲/۵
c.1834 C>T (p.R612C) Hemizygote	Exon۱۲	۱	۲/۵
c. 1804 C>T (p. R602X) Hemizygote	Exon۱۲	۱	۲/۵
c.5399 G>A	Exon۱۶	۱	۲/۵
c.6115+4 A>G Hemizygote	Exon۱۹	۱	۲/۵
c.4822-4823 InsA (p.K1608>Kfs) Hemizygote	Exon۱۴	۱	۲/۵
c.341 C>T (p.P114L) Hemizygote	Exon۳	۱	۲/۵
c.6876-6877 p.Phe2294Ser	Exon۲۵	۱	۲/۵
c.2013 C>G (p.F671L) Hemizygote	Exon۱۳	۱	۲/۵
c.341 C>T (p.P114L) Hemizygote	Exon۳	۱	۲/۵
c.5954 G>A (p.R1985Q) Hemizygote	Exon۱۸	۱	۲/۵
Inversion-1 Hemizygote	Intron۲۲	۱	۲/۵
Cd146 Del A GAT^Aaagtc Hemizygote	Exon۴	۱	۲/۵

بحث

با بررسی ۱۴ ساله بیماران هموفیلی A، ۴۰ پرونده تکمیل مبتلایان مورد ارزیابی قرار گرفت، که شامل ۳ بیمار مؤنث (۷/۵ درصد) و ۳۷ نفر (۹۲/۵ درصد) مذکر، کمترین میزان سن بیماران ۳ سال و بیشترین سن ۴۶ سال بود. از نظر فرم بیماری، بیشترین میزان را فرم شدید بود. اهواز از نظر ابتلا به هموفیلی، بیشترین میزان شیوع را داشت. از نظر موتاسیون و وارونگی ژن‌ها، ۲۸ جهش متنوع دیده شد که بیشترین موتاسیون مشاهده شده Inversion 22 بود. این اختلال، مطابق با مطالعات محققان (۲)، در جنس مذکر بیشتر دیده شد. در این تحقیق، از نظر شدت بیماری، در ۷۰ درصد موارد، بیماران فرم شدید هموفیلی A بودند که با مشاهدات سلیمی و همکاران مشابه بود (۶).

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]

[DOI: 10.61186/ismj.27.3.189]

از نظر گروه خونی، بیشترین گروه خونی مشاهده شده به ترتیب: O+، B+ و A+ بود. گروه خونی AB- در هیچ بیماری دیده نشد.

هزاندوک (Hazendonk) و همکاران و نیز فرانچینی (Franchini) و همکاران، در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۲۱ انجام دادند به نقش گروه‌های خونی در فرم شدید هموفیلی A پرداختند و بیان نمودند گروه خونی O+ بیشترین میزان را در ابتلا به این بیماری دارد (۷ و ۸). بر اساس مطالعه محققان، مبتلایان به هموفیلی A، که گروه خونی A دارند سطح مهارکنندگی فاکتور ۸ بیشتری دارند و این باور وجود دارد که گروه خونی ABO بر میزان فاکتور ۸ در بیماران مبتلا به هموفیلی A، مؤثر است (۹). در افرادی که گروه خونی غیر O دارند عمدتاً سطح بالاتری از فاکتور ۸ را بیان نموده که می‌تواند خطر عوارض ترومبوتیک، نظیر سکته را در این افراد بالاتر ببرد (۱۰ و ۱۱)، خونریزی داخلی از معضلات مهم ابتلا به هموفیلی محسوب می‌شود که می‌تواند در اثر آسیب و یا خودبخودی ایجاد شود (۴). در مطالعه حاضر، بیشترین محل خونریزی از مفاصل بود که مشابه نتایج مارتینز (Martenez) و همکاران که بر روی ۳۶ مرد کلمبیایی مبتلا بود (۱۲).

ژن فاکتور XIII در مجاورت ناحیه تلومری بازوی بلند کروموزوم X، قرار دارد و ژنی بسیار بزرگ با ۱۸۶ کیلوباز و متشکل از ۲۵ اینترون و ۲۶ اگزون است (۱۳). بیش از ۱۳۰۰ تغییر در این ژن شناسایی شده است. برخی از این جهش‌ها واحدهای سازنده DNA (جفت باز) را در ژن تغییر می‌دهند، در حالی که برخی دیگر چندین جفت باز را حذف یا وارد می‌کنند. شایع‌ترین جهش در افراد مبتلا به هموفیلی شدید A، بازآرایی مواد ژنتیکی به نام وارونگی است. این وارونگی بخش بزرگی از ژن F8 را شامل می‌شود. برخی جهش‌ها، مانند وارونگی بزرگ، تقریباً به‌طور کامل فعالیت فاکتور انعقادی ۸ را از بین می‌برد و منجر به هموفیلی شدید می‌شود. سایر جهش‌ها فعالیت پروتئین را کاهش می‌دهند اما از بین نمی‌برند و در نتیجه هموفیلی خفیف یا متوسط ایجاد می‌شود. در نوع شدید، شایع‌ترین نقص ژنی وارونگی اینترون ۲۲ است که مسئول ۵۰-۴۰ درصد موارد است. با این حال، با در نظر گرفتن همه فنوتیپ‌ها، جهش‌های نقطه‌ای در حدود ۴۷ درصد یافت می‌شوند.

سایر گونه‌های ژن F8، مانند وارونگی اینترون ۱ (Inv) و حذف‌های بزرگ، کمتر دیده می‌شوند (۱۴). از نظر تنوع موتاسیون، در این مطالعه، ۲۸ جهش دیده شد، وارونگی اینترون ۲۲ و ۱، حذف‌های بزرگ و کوچک از مهم‌ترین عوامل ایجاد هموزیگوزیستی و هتروزیگوزیستی بوده که سبب واریانت‌های اشتباه (۴۵ درصد)، واریانت‌های بی‌معنی (۸ درصد)، وارونگی‌ها (۲۹ درصد)، حذف‌های کوچک (۶ درصد)، تکراری‌ها (۳ درصد)، اضافه شدن (۲ درصد) و حذف‌های بزرگ (۷ درصد) می‌باشند. در این تحقیق، موارد مشاهده شده، بصورت همی‌زیگوت و هتروزیگوت بوده لذا وارونگی‌ها بدلیل جهش‌های نوپدید ایجاد نشده است. قابل ذکر است در مبتلایان مؤنث که هموزیگوت، هتروزیگوت مرکب یا همی‌زیگوت هستند به عنوان همی زیگوت موزاییسم هم در نظر گرفته می‌شوند و چون آلل طبیعی ندارند، به عنوان فرد بیمار در نظر گرفته شده و بایستی درمان شوند. همچنین این افراد را باید در دسته افراد با ریسک بالا در نظر گرفت و به طور مداوم، مورد ارزیابی قرار داد و تأکید شود که حتماً با فرد سالم ازدواج کنند، علاوه براین می‌بایست آزمایش پیش از تولد برای جنین وی، از نظر ابتلا به هموفیلی صورت گیرد. پایگاه داده انجمن اروپایی هموفیلی و اختلالات وابسته (EAHAD) بیش از ۳۰۰۰ تغییر ژنتیکی عامل را در ژن F8 ثبت کرده است. که عمدتاً حذف ژنی در شدت بیماری نقش مهمی دارد (۱۵).

در این مطالعه، از ۴۰ بیمار مورد بررسی ۲ بیمار مذکر که هر دو به فرم شدید هموفیلی مبتلا بودند، یکی به دلیل نارسایی شدید کبد و دیگری در اثر عوارض کاردیووسکولار، فوت شدند. مرگ ومیر ناشی از بیماری ایسکمیک قلبی در بیماران هموفیلی در مقایسه با جمعیت عمومی مردان کمتر است. میزان کم فاکتورهای انعقاد در بیماران هموفیلی، ممکن است اثر محافظتی بر تشکیل ترومبوز داشته باشد که باعث تسریع انفارکتوس می‌شود. هنوز مشخص نیست که آیا کمبود فاکتور انعقادی VIII یا IX اثر محافظتی بر پیشرفت آترواسکلروز دارد یا خیر. با وجود محافظت نسبی در برابر حوادث قلبی عروقی، بروز بیماری ایسکمیک قلبی عروقی در بیماران هموفیلی در حال افزایش است، زیرا امید به زندگی این بیماران در حال حاضر به جمعیت

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]

[DOI: 10.61186/ismj.27.3.189]

عمومی نزدیک شده است (۱۶). امروزه، تلاش و کوشش دست اندرکاران بهداشت و سلامت، به منظور دستیابی به زندگی مطلوب برای بیماران مبتلا به هموفیلی با تحقیقات بسیار، سعی در کسب الگوی مرگ ومیر این بیماران دارند تا ضمن بهینه‌سازی کیفیت زندگی، به بقا مبتلایان نیز کمک نمایند. شناسایی بیشترین عواملی که سبب مرگ این بیماران می‌شود از اولویت‌های مهم محسوب می‌گردد.

مطالعاتی نظیر این تحقیق، با تجزیه و تحلیل جهش‌های ژن F8 علاوه بر پیش‌بینی شدت بیماری، اصل مهم در انتخاب درمان مناسب و مشاوره ژنتیکی بهینه و کاهش اثرات زیانبار اختلالات خونریزی دهنده می‌باشد. نتیجه این بررسی و مطالعات متعدد، نشان از تنوع و اختلافات ژنتیکی مرتبط با گوناگونی اقوام و نژادهای مختلف در سرتاسر ایران می‌باشد. از محدودیت‌های این تحقیق، تکمیل نبودن اطلاعات همه بیماران بود که به این مطالعه وارد نشدند.

نتیجه‌گیری

شناسایی جهش‌های ژنتیکی بیماری هموفیلی، به مراقبت‌های بالینی کمک می‌کند. با توجه به مشکلات فراوانی که این بیماران با آن مواجه هستند و نبود درمان قطعی برای این بیماری، آزمایش ژنتیک برای شناسایی ناقلین و تشخیص قبل از تولد، اندیکاسیون دارد.

این مطالعه تحت حمایت مالی هیچ سازمان یا مؤسسه‌ای نمی‌باشد.

سپاس و قدردانی

نویسندگان این مقاله از آزمایشگاه تشخیص طبی بیمارستان بقایی ۲ که در ارائه داده‌های این تحقیق همکاری نموده‌اند، کمال تقدیر و سپاسگزاری دارند.

تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع توسط نویسندگان بیان نشده است.

References:

1.Bovenschen N, Herz J, Grimbergen JM & et al. Elevated plasma factor VIII in a mouse model of low-density lipoprotein receptor-related protein deficiency. Blood 2003; 101(10): 3933-9. 10.1182/blood-2002-07-2081.

2.Iorio A, Stonebraker JS, Chambost H & 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. 10.7326/M19-1208.

3.Morange PE, Tregouet DA, Frere C & et al. Biological and genetic factors influencing plasma factor VIII levels in a healthy family population: results from the Stanislas cohort. Br J Haematol. 2005; 128(1): 91-9. 10.1111/j.1365-2141.2004.05275.x.

4.Schambeck CM, Hinney K, Haubitz I & et al. Familial clustering of high factor VIII levels in patients with venous thromboembolism. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001; 21(2): 289-92. 10.1161/01.atv.21.2.289.

5.Shen BW, Spiegel PC, Chang CH & et al. The tertiary structure and domain organization of coagulation factor VIII. Blood 2008; 111(3): 1240-7. 10.1182/blood-2007-08-109918.

6.Salimi R, Zolfaghari B, Isfahani H & et al. Frequency of primary clinical manifestations of bleeding diseases in patients referred to Besat Hospital in Hamadanin 2020-2021. Sci J Iran Blood Transfus Organ 2022; 19(2): 122-130. http://bloodjournal.ir/article-1-1437-en.html

7.Hazendonk HC, Lock J, Mathôt RA & et al. Perioperative treatment of hemophilia A patients: blood group O patients are at risk of bleeding complications. J Thromb Haemost 2016 Mar;14(3):468-78. 10.1111/jth.13242.

8.Franchini M, Coppola A, Santoro C & et al. ABO Blood Group and Inhibitor Risk in Severe Hemophilia A Patients: A Study from the Italian Association of Hemophilia Centers. Semin Thromb Hemost 2021; 47(1): 84-89. 10.1055/s-0040-1718870.

9.Ray D, Kumar N, Hans C & et al. Impact of ABO blood group antigens on residual factor VIII levels and risk of inhibitor development in hemophilia A. Blood res 2023; 58(1): 61-70. https://doi.org/10.5045/br.2023.2022197

10.Wu O, Bayoumi N, Vickers MA & et al. ABO(H) blood groups and vascular disease: a systematic review and meta-analysis. J Thromb Haemost 2008; 6(1): 62-9. 10.1111/j.1538-7836.2007.02818.x.

11.Lenting PJ, Christophe OD, Denis CV. Von Willebrand factor biosynthesis, secretion, and clearance:

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]

[DOI: 10.61186/ismj.27.3.189]

connecting the far ends. Blood 2015; 125(13): 2019-28. https://doi.org/10.1182/blood-2014-06-528406

12.Martenez-Sanchez LM, Cardona-Velez J, Ramirez-Pulgarin S & et al. Clinical and epidemiological profile of patients with hemophilia in Liga de Hemofilicos de Antioquia (Colombia). Revista Medica de Risaralda 2017; 23(1): 34-7. https://www.researchgate.net/publication/317472496_Clinical_and_epidemiological_profile_of_patients_with_hemophilia_in_Liga_de_Hemofilicos_de_Antioquia_Colombia

13.Sona PS, Lingam CM. Hemophilia-An overview. IJPSRR 2010; 5(1): 18-26. https://www.researchgate.net/publication/287435101_Hemophilia_-_An_overview

14.Bicocchi MP, Pasino M, Lanza T & et al. Analysis of 18 novel mutations in the factor VIII gene. Br J Haematol 2003; 122(5): 810-7. 10.1046/j.1365-2141.2003.04494.x.

15.Azimifar SB, Seyedna SY, Zeinali S. Allele frequencies of three factor VIII gene polymorphisms in Iranian populations and their application in hemophilia A carrier detection. Am J Hematol 2006; 81(5): 335-9. 10.1002/ajh.20596.

16.Tuinenburg A, Mauser-Bunschoten EP, Verhaar MC & et al. Cardiovascular disease in patients with hemophilia. J Thromb Haemost 2009; 7(2): 247-54. 10.1111/j.1538-7836.2008.03201.x.

[Downloaded from ismj.bpums.ac.ir on 2026-09-07]

[DOI: 10.61186/ismj.27.3.189]