Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences and Health Services
Vol. 38, No. 6, Feb. – Mar. 2017, Pages: 42-47

Original Article

Frequency of Thrombophilic Gene Polymorphisms in Cirrhotic Patients with Splanchnic Vein Thrombosis in Comparison with Cirrhotic Patients without Thrombosis

Mohammad Hossein Somi[1], Bita Sepehri[1*], Morteza Bonyadi[2]

[1]Liver and Gastrointestinal Disease Research Center, Imam Reza Hospital, Tabriz, Iran
[2]Department of Genetic, Tabriz University, Tabriz, Iran

Received: 3 Sep, 2013 Accepted: 18 Jul, 2013

Abstract

Background & Objectives: Visceral thrombosis especially hepatic vein thrombosis deteriorates the disease in cirrhotic patients. Thrombophilic genotypes are seen in most cirrhotic patients with portal vein thrombosis. The aim of this study is the comparison of thrombophilic genes frequency in cirrhotic patients with splanchnic veins thrombosis versus cirrhotic patients without thrombosis.

Materials & Methods: In a case – control study, we studied 100 patients with hepatic cirrhosis in Tabriz Imam Reza hospital after achieving inclusion criteria in the form of two groups (with and without visceral veins thrombosis). The frequency of genetic polymorphism of thrombophilia in two groups of cirrhotic patients was assessed.

Results: The mean age of the patients was 48.1±18.1 years which were in the range of 15 to 85 years. 51 (51%) of patients were male and 49 (49%) were female. Thrombosis was present in portal vein in 24% of patients, in superior mesenteric vein in 7% of patients, in splenic vein in 14% and in 5% of patients in potal and splenic veins. There was no significant difference between two groups in G20210A, C677T, A1298C and PAI-I genes polymorphism (P=0.82, P=0.70, P=0.78 respectively).

Conclusion: With regard to the non-significant difference in frequency of thrombophilic gene polymorphism in two groups, we cannot assume prophylactic actions in cirrhotic patients for visceral vein thrombosis but we recommend more multicentric studies with more number of cases for clarifying the topic.

Keywords: Genetic Polymorphism, Thrombophilia, Cirrhosis

***Corresponding author:**
E-mail: Sepehribrr@yahoo.com

Citation: Somi M H, Sepehri B, Bonyadi M. Frequency of Thrombophilic Gene Polymorphisms in Cirrhotic Patients with Splanchnic Vein Thrombosis in Comparison with Cirrhotic Patients without Thrombosis. Med J Tabriz Uni Med Sciences Health Services. 2017;38(6):42-47.

مقاله پژوهشی

فراوانی پلی مورفیسم ژن های ترومبوفیلیک در بیماران سیروتیک مبتلا به ترومبوز وریدهای احشایی در مقایسه با افراد سیروتیک بدون ترومبوز

محمد حسین صومی[۱]، بیتا سپهری[۱*]، مرتضی جبارپور بنیادی[۲]

[۱]مرکز تحقیقات بیماریهای گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
[۲]گروه ژنتیک، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

دریافت: ۹۲/۴/۲۷ پذیرش: ۹۲/۶/۱۲

چکیده

زمینه و اهداف: ترومبوز احشایی به خصوص ترومبوز ورید پورت در بیماران سیروتیک باعث بدتر شدن بیماری زمینه‌ای می شود. ژنوتیپ های ترومبوفیلیک در اغلب بیماران سیروتیک مبتلا به ترومبوز ورید پورت دیده می‌شود. هدف از این بررسی مقایسه فراوانی پلی مورفیسم های ژن های ترومبوفیلیک در بیماران سیروتیک با ترومبوز وریدهای احشایی با افراد سیروتیک بدون ترومبوز می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در یک مطالعه مورد- شاهدی، ۱۰۰ بیمار مبتلا به سیروز کبدی بستری شده در بخش فوق تخصصی گوارش مرکز آموزشی- درمانی امام رضا (ع) که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، در قالب دو گروه (با و بدون ترومبوز وریدهای احشایی) مورد بررسی قرار گرفتند. فراوانی پلی مورفیسم ژنتیکی ترومبوفیلی بین دو گروه بیماران سیروتیک مقایسه شد.

یافته‌ها: میانگین سنی بیماران مورد بررسی، ۱۸/۱± ۴۸/۱ سال بود که در محدوده سنی ۸۵-۱۵ سال قرار داشتند. ۵۱ نفر (۵۱ درصد) از بیماران مرد و ۴۹ نفر (۴۹ درصد) زن بودند. ترومبوز در ۲۴ درصد از بیماران در ورید پورت، در۷ درصد در ورید مزانتریک فوقانی، در۱۴ درصد در ورید طحالی و در۵ درصد از بیماران در ورید های پورت و طحالی وجود داشت. از نظر وجود پلی مورفیسم ژنی G20210A، C677T، A1298C و PAI-1 تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد بررسی وجود ندارد (به ترتیب P =۰/۸۲، P =۰/۷۰، P =۰/۷۸ و P =۰/۵۴).

نتیجه‌گیری: با توجه به نبود تفاوت معنی‌دار بین دو گروه از نظر فراوانی پلی مورفیسم‌های ژنتیکی ترومبوفیلی در حال حاضر نمی‌توان اقدامات پروفیلاکتیک در بیماران سیروتیک پرخطر از نظر ترومبوز وریدهای احشایی در نظر گرفت، ولی توصیه می‌شود جهت شفاف کردن موضوع در این زمینه مطالعات مولتی سنتر با تعداد نمونه بالاتر انجام گیرد.

کلید واژه‌ها: پلی مورفیسم ژنتیکی، ترومبوفیلی، سیروز

*ایمیل نویسنده رابط: Sepehribrr@yahoo.com

مقدمه

کبد تنها ارگانی است که نقش محوری در پروسه انعقاد ایفا می‌کند و تغییر در روند هومئوستاز در بیماری‌های پیشرفته کبدی دیده می‌شود. یکی از مطالعات نشان داده است که شیوع حوادث ترومبوتیک در بیماران سیروتیک و جمعیت عمومی مشابه می‌باشد، ولی در بیماران سیروتیک ریسک بالاتری برای ترومبوزهای احشایی وجود دارد (۱). ایجاد ترومبوز احشایی به خصوص ترومبوز ورید پورت در این بیماران باعث بدتر شده بیماری زمینه‌ای شده و از طرف دیگر برای بیمارانی که نیازمند پیوند کبد هستند، محدودیت نسبی ایجاد می‌نماید، لذا بهتر است که افراد مستعد برای ایجاد ترومبوزهای احشایی و به خصوص ترومبوز پورت شناسایی شده و در صورت امکان از وقوع آن پیشگیری گردد که البته این مساله مهم نیازمند مطالعات بیشتری است (۲). در

بیماران سیروتیک با بدتر شدن اندکس‌های انعقادی، احتمال ایجاد ترومبوز هم بیشتر می‌گردد و اغلب ترومبوزهای احشایی در بیماران سیروتیک با Child B, C دیده می‌شود. از طرف دیگر در کبد سیروتیک، ترومبوز پورت به دلیل استاز جریان خون ثانویه به وازودیلاتاسیون نسبی احشایی و بهم ریختن ساختار کبدی که منجر به کاهش جریان خون سیستم پورت می‌گردد، می‌تواند ایجاد شود (۳). ژنوتیپ‌های ترومبوفیلیک در۹۶.۵ درصد بیماران سیروتیک مبتلا به ترومبوز ورید پورت (PVT) دیده می‌شود و موتاسیون C677T از ژن MTHFR و G20210 از ژن پروترومبین در مقایسه با گروه کنترل، در این افراد بیشتر دیده می‌شود (۴). مشخص شده است که وجود ترومبوفیلی‌های ارثی، فرد را مستعد ترومبوزهای وریدی کرده و شامل موتاسیون‌های ژن پروترومبین، فاکتور V لیدن یا نقص در یکی از آنتی کواگولان های طبیعی مثل پروتئین C و S می‌باشد (۵). در برخی از متون اشاره شده است که اختلالات ارثی انعقادی در ۳۸ درصد بیماران مبتلا به ترومبوز ورید پورت وجود دارد، این در حالی بود که این رقم در افراد کنترل ۴ درصد بوده است (۶). در اروپای غربی نیز ایجاد ترومبوز ورید پورت، ارتباط تنگاتنگی با وجود ژن‌های فاکتور V لیدن و موتاسیون در ژن پروترومبین G20210A دارد. در این مطالعه نتیجه‌گیری شده است که در همه بیماران سیروتیک بهتر است که ریسک فاکتورهای ایجاد ترومبوزهای وریدهای احشایی از لحاظ اختلالات ارثی و ژنی ترومبوفیلیک، بررسی شده و در صورت وجود آنها، از وقوع ترومبوز پیشگیری به عمل آید (۷). با توجه به اینکه مطالعات مختلفی با نتایج متنوع در مورد پلی مورفیسم‌های ژنتیکی ترومبوفیلی در بیماران مبتلا به سیروتیک در مراکز تحقیقاتی سراسر دنیا صورت گرفته و از طرفی دیگر با عنایت به اینکه چنین مطالعه‌ای هم در کشور ما انجام نشده، لذا بر آن شدیم تا با توجه به اهمیت موضوع، با انجام مطالعه‌ای، فراوانی پلی مورفیسم ژنتیکی ترومبوفیلی را در بیماران سیروتیک منطقه آذربایجان مورد بررسی قرار دهیم.

مواد و روش‌ها

در یک مطالعه مورد- شاهدی، ۱۰۰ بیمار مبتلا به سیروز کبدی بستری شده در بخش فوق تخصصی گوارش مرکز آموزشی- درمانی امام رضا (ع) که شرایط ورود به مطالعه را داشتند، در قالب دو گروه (با و بدون ترومبوز وریدهای احشایی) مورد بررسی قرار گرفتند. مکان انجام مطالعه بخش فوق تخصصی گوارش مرکز آموزشی- درمانی امام رضا (ع) و کلینیک شیخ الرئیس دانشگاه علوم پزشکی تبریز در نظر گرفته شد. مدت انجام کل مطالعه ۱۴ ماه بود که از اول آذر ماه سال ۱۳۹۰ هجری- شمسی لغایت پایان بهمن ماه سال ۱۳۹۱ جمع‌آوری اطلاعات اولیه، ارزیابی بیماران و تجزیه و تحلیل داده‌ها صورت پذیرفته است. شایان ذکر است که روش مطالعه به تائید کمیته اخلاق پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی تبریز رسیده است. همه بیماران شرکت کننده در بررسی در ابتدای کار، از لحاظ ابتلا به ترومبوز وریدهای احشایی با انجام اولتراسونوگرافی کالر داپلر عروق شکمی مورد بررسی قرار گرفتند. ۵۰ بیمار سیروتیک با ترومبوز ورید احشایی به عنوان گروه مورد (Case) و ۵۰ بیمار با سیروز و بدون شواهد ترومبوز در وریدهای احشایی و محیطی به عنوان گروه کنترل در نظر گرفته شده و وارد مطالعه شدند. در تمام بیماران دو گروه بررسی از نظر میزان پروتئین C، S و آنتی ترومبین III انجام شد. در هر دو گروه بیماران، پرسش‌نامه حاوی اطلاعات مورد نیاز شامل مشخصات دموگرافیک، وضعیت بیماری در زمان معاینه، بیماری‌های همراه، اتیولوژی سیروز، داروهای مصرفی (اعم از داروهای اختصاصی و عمومی) و وجود سایر علایم پاراکلینیک مثل آنمی و ترومبوسیتوپنی تکمیل گردید. پس از تنظیم فرم رضایت نامه آگاهانه و توضیح کامل به بیمار، اقدام به ۴ سی سی خونگیری از ورید محیطی به عمل می‌آمد. نمونه خون جهت جلوگیری از انعقاد در ظرف حاوی EDTA ریخته شده و جهت استخراج DNA به آزمایشگاه انتقال داده می‌شد. برای استخراج DNA از روش روتین (نمک اشباع) استفده می‌شد و DNA استخراج شده جهت بررسی مولکولی پلی مورفیسم ژن‌های MTHFR (A1298C, C677) ، ژن پروترومبین (G20210A)، ژن فاکتور V لیدن (G1691A) و ژن PAI-I (G15G۴) ارزیابی شد. در این روش از تکنیک‌های PCR-RFLP (برای فاکتور V لیدن، ژن پروترومبین، ژن MTHFR) و روش ARMS-PCR (برای ژن PAI-I) استفاده گردید. تک تک ژن‌های اشاره شده با روش‌های فوق الذکر بررسی شده و نتایج بدست آمده با گروه کنترل مقایسه و نیز مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. بیماران سیروتیکی که سیروز در زمینه یک اختلال عروقی داشتند (مثل سندرم بودکیاری) و بیماران با عدم تمایل به شرکت در مطالعه از مطالعه خارج شدند. نتایج به دست آمده بصورت میانگین± انحراف معیار (Mean ± SD) و نیز فراوانی و درصد بیان شده است. برنامه نرم افزاری آماری بکار رفته SPSS^{TM} نسخه ۱۷ است. برای مقایسه متغیرهای کمی از Student T-test و متغیرهای کیفی از Qui-square و در صورت نیاز آزمون دقیق فیشر استفاده شده است. در تمامی موارد مطالعه، نتایج در صورت دارا بودن P<۰/۰۵ از نظر آماری معنی‌دار شناخته شدند.

یافته‌ها

کمترین سن ۱۵ و بیشترین سن در بیماران ۸۵ سال بوده است، میانگین سنی بیماران مورد بررسی نیز ۱۸/۱۲±۴۸/۱۶ سال بوده است. در بین بیماران بررسی شده، ۵۱ نفر (۵۱ درصد) مذکر و ۴۹ نفر (۴۹ درصد) مونث بودند. در بین بیماران مورد بررسی، کمترین مدت زمان ابتلا به بیماری۶ ماه و بیشترین مدت زمان ابتلا ۲۶ سال بوده است، میانگین مدت زمان ابتلا به بیماری ۴/۰۱±۳/۹۳ سال بوده است. در ۱۲ بیمار سابقه مصرف داروهای آنتی کواگولان وجود داشته است که در ۱ نفر هپارین و مشتقات آن و در ۱۱ نفر وارفارین بوده است. Child-Pugh در ۴۸ مورد (۴۸ درصد) از نوع C، در ۴۲ مورد (۴۲ درصد) از نوع B و در ۱۰

مورد (۱۰ درصد) از نوع A بود. مقادیر مربوط به آزمایشات درخواست شده از بیماران در جدول ۱ خلاصه شده است.

جدول۱: مقادیر مربوط به آزمایشات درخواست شده از بیماران

متغیر	میانگین و انحراف استاندارد	دامنه تغییرات
Platelet	۱۱۸/۳۴۱±۷۷/۵۹	۷۰۰۰-۴۴۵۰۰۰
WBC	۴۶۵۹±۲۵۶۵	۶۹۰۰-۱۲۹۰۰
Hb	۱۰/۱±۵/۶	۶/۵-۱۶/۷
Direct Bill	۲/۴۵±۱/۳۲	۰/۸-۱۹
Total Bill	۱۲/۳۹±۲/۹۵	۰/۳-۱۷/۴
ALB	۴/۲±۲/۳	۲/۳-۵/۴
ALT	۴۵/۱±۵/۲	۸-۴۴۰
AST	۵۷/۹±۱۴/۳	۱۰-۶۴۷
Alk/p	۳۰۴/۱±۲۲۴	۱۲۳-۱۱۰۰
Na	۱۳۸±۷/۸	۱۱۲-۱۴۷
K	۴/۴±۰/۷۸	۳/۳-۷/۹
BUN	۲۳/۵±۱۶/۴	۳۱-۶۹
Cr	۴/۵±۲/۹	۰/۵-۱۳/۷
PT	۱۴/۷±۳/۶	۶-۳۵
PTT	۵۳/۶±۷/۳	۱۳-۳۴۰
INR	۱/۹±۳/۶	۱-۳۲

جدول۲: اتیولوژی سیروز در بیماران مورد بررسی

علل به وجود آورنده سیروز	تعداد	درصد
الکل	۱	۱
هپاتیت B	۲۷	۲۷
PBC	۴	۴
کریپتوژنیک	۳۰	۳۰
قلبی	۲	۲
هپاتیتC	۲	۲
PSC	۹	۹
اتوایمیون	۱۶	۱۶

اتیولوژی سیروز در بیماران مورد بررسی در جدول ۲خلاصه شده است. در ۴ مورد (۴ درصد) از بیماران مورد بررسی، کمبود پروتئین S و در ۴ مورد (۴ درصد) کمبود پروتئین C وجود داشت. در سونوگرافی داپلر بعمل آمده در ۲۴ مورد (۲۴ درصد) از بیماران ترومبوز در ورید پورت گزارش شده بود که در ۱۴ مورد جدید و در ۱۰ مورد قدیمی بوده است که در ۷ مورد (۷ درصد) ترومبوز ورید مزانتریک فوقانی، در ۱۴ مورد (۱۴ درصد) ترومبوز ورید طحالی و در ۵ مورد (۵ درصد) ترومبوز ورید های پورت و طحالی رویت شده است. بررسی پلی مورفیسم ژنی به شرح ذیل می باشد: **ژن** PAI-1: در ۶۱ مورد (۶۱ درصد) (۲۶ مورد 4G/4G و ۳۵ مورد 5G/5G) هوموزیگوت و در ۳۹ درصد موارد هتروزیگوت بوده است. ژن پروترومبین: وجود G20210A در ۹۷ درصد موارد هوموزیگوت و در ۳ درصد هتروزیگوت بوده است. FVL: در ۹۳٪ موارد هوموزیگوت بوده است (N/N). **ژن** MTHFR: C677T: در ۶۱ مورد هوموزیگوت (۶۱ درصد) (C/C در ۵۱ مورد و T/T در ۱۰ مورد) و در ۳۹ درصد هتروزیگوت بوده است. A1298C: در ۵۱ درصد افراد هوموزیگوت (A/A در ۴۴ مورد و C/C در ۷ مورد) و در ۴۹ درصد هتروزیگوت بوده است.

مقایسه دو گروه مبتلا به ترومبوز وریدهای احشایی و گروه غیر مبتلا به ترومبوز وریدهای احشایی از نظر پلی مورفیسم ژنی به شرح ذیل است که از نظر وجود ژن G20210A، تفاوت معنی-داری بین دو گروه مورد بررسی (مبتلا به ترومبوز وریدهای احشایی و گروه غیر مبتلا به ترومبوز وریدهای احشایی) از نظر وجود ژن G20210A وجود نداشت (P=۱). افراد گروه مورد از نظر ژن G20210A در ۹۶٪ موارد هوموزیگوت و در ۴٪ هتروزیگوت بوده‌اند. در افراد گروه کنترل نیز این ژن، ۹۸٪ هوموزیگوت و ۲٪ هتروزیگوت بود (جدول ۳).

جدول ۳ : مقایسه هموزیگوت بودن ژن های مورد بررسی بین دو گروه

ژن	گروه آزمایش	گروه کنترل	
PAI-1	۳۰(۶۰٪)	۳۱(۶۲٪)	۰/۵۴
Prothrombin G20210A	۴۸(۹۶٪)	۴۹(۹۸٪)	۱
FVL	۴۸(۹۶٪)	۴۵(۹۰٪)	۰/۴۳
MTHFR, C677T	۳۳(۶۶٪)	۲۷(۵۴٪)	۰/۷۰
A1298C	۲۸(۵۶٪)	۲۳(۴۶٪)	۰/۷۸

از نظر ژن MTHFR، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد بررسی (مبتلا به ترومبوز وریدهای احشایی و گروه غیر مبتلا به ترومبوز وریدهای احشایی) از نظر وجود ژن C677T وجود نداشت (P=۰/۷۰۲). میزان هوموزیگوتی ژن C677T در گروه مبتلا، ۶۶٪ و میزان هتروزیگوتی ۳۴٪ بوده است. این ژن در افراد کنترل در ۵۴٪ هوموزیگوت و در ۴۶٪ هتروزیگوت بود. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد بررسی (مبتلا به ترومبوز وریدهای احشایی و گروه غیر مبتلا به ترومبوز وریدهای احشایی) از نظر وجود ژن A1298C وجود نداشت (P=۰/۷۸۸). در بین افراد گروه مبتلا از نظر وجود ژن A1298C در ۵۶٪ هوموزیگوت و در ۴۴٪ هتروزیگوت بود. در افراد کنترل نیز این ژن در ۴۶٪ هوموزیگوت و ۵۴٪ هتروزیگوت بود. از نظر ژن PAI-1، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد بررسی (مبتلا به ترومبوز وریدهای احشایی و گروه غیر مبتلا به ترومبوز وریدهای احشایی) از نظر وجود ژن PAI-1 وجود نداشت (P=۰/۵۴۸). افراد مبتلا به ترومبوز وریدهای احشایی از نظر ژن PAI-1 در ۶۰٪ موارد هوموزیگوت و در ۴۰٪ موارد هتروزیگوت بوده‌اند. در میان کنترل نیز، ۶۲٪ افراد هوموزیگوت و ۳۸٪ هتروزیگوت بوده اند.

بحث

در مطالعه ما، در ۲۴ درصد از بیماران ترومبوز در ورید پورت، در ۷ درصد ترومبوز ورید مزانتریک فوقانی، در ۱۴ درصد ترومبوز ورید طحالی و در ۵ درصد ترومبوز ورید های پورت و طحالی گزارش شده است. در مقایسه بین دو گروه مورد بررسی (مبتلا به ترومبوز وریدهای احشایی و گروه غیر مبتلا به ترومبوز وریدهای احشایی) در مطالعه ما، تفاوت معنی‌داری از نظر وجود ژن G20210A وجود نداشت. تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد بررسی از نظر وجود ژن C677T وجود نداشت. همچنین تفاوت معنی‌داری بین دو گروه مورد بررسی از نظر وجود ژن

A1298C و PAI-1 نیز وجود نداشت. Dentali و همکاران هم در طی مطالعه‌ای در سال ۲۰۰۸ میلادی، ناهنجاری‌های ارثی ترومبوفیلی در ایجاد ترومبوز ورید پورت در بیماران سیروتیک مورد بررسی قرار دادند (۷). نتایج این مطالعه نشان داد که در اروپای غربی ایجاد ترومبوز ورید پورت، ارتباط تنگاتنگی با وجود ژن‌های فاکتور V لیدن و موتاسیون در ژن پروترومبین G20210A دارد. در این مطالعه نتیجه‌گیری شده است که در همه بیماران سیروتیک بهتر است که ریسک فاکتورهای ایجاد ترومبوزهای وریدهای احشایی از لحاظ اختلالات ارثی و ژنی ترومبوفیلیک، بررسی شده و در صورت وجود آنها، از وقوع ترومبوز پیشگیری به عمل آید (۷). در مطالعه ما نیز از بین ۱۰۰ بیمار سیروتیک با و بدون ترومبوز وریدهای احشایی شکم، وجود G20210A در ۹۷ درصد موارد هوموزیگوت و تنها در ۳ درصد هتروزیگوت بوده است، که تفاوت معنی داری بین دو گروه وجود نداشت. در مقایسه با نتایج مطالعه Dentali، وجود موتاسیون و پلی‌مورفیسم ژنی پروتروبین G20210A در بیماران سیروتیک مورد بررسی ما در مقایسه با نژاد اروپای غربی تقریبا یکسان است. در هر دو مطالعه، روش بررسی پلی مورفیسم ژنی یکسان بوده است. در مطالعه ما تمام بیماران سیروتیک از نظر وجود موتاسیون در ژن-های فاکتور V لیدن نیز بررسی شده بودند که باز نتایج آن مشابه مطالعه Dentali و همکاران بود، بطوریکه در ۹۳ درصد موارد هوموزیگوت بوده است (N/N). Tsochatzis و همکاران در یک مطالعه متا آنالیزی در سال ۲۰۱۰ میلادی نشان دادند که در بیماران سیروتیک با بدترشدن اندکس‌های انعقادی، احتمال ایجاد ترومبوز هم بیشتر می‌گردد و اغلب ترومبوزهای احشایی در بیماران سیروتیک با Child B, C دیده می‌شود. از طرف دیگر در کبد سیروتیک، ترومبوز پورت به دلیل استاز جریان خون ثانویه به وازودیلاتاسیون نسبی احشایی و بهم ریختن ساختار کبدی که منجر به کاهش جریان خون سیستم پورت می‌گردد، می‌تواند ایجاد شود (۳). در مطالعه ما نیز، Child-Pugh در ۴۸ درصد موارد از نوع، در ۴۲ درصد از نوع B و تنها در ۱۰ درصد از نوع A بوده است که هم راستا با نتایج مطالعه Tsochatzis و همکاران بود. Colaizzo و همکاران هم در سال ۲۰۰۷ میلادی در ایتالیا نشان دادند که جهش ژنی JAK2V617F در بیماران با ترومبوز سیستم وریدی پورت و مزانتریک حائز اهمیت بوده و لازم است که علاوه بر پلی مورفیسم‌های ژنی شایع در بین بیماران با سیروز جستجو شود (۸). برخلاف مطالعه Colaizzo و همکاران، در مطالعه ما، جهش ژنی JAK2V617F در بین بیماران مورد بررسی قرار نگرفته و این کار برای اولین بار در ایتالیا صورت گرفته است. در مطالعه ما از نظر موتاسیون ژنی MTHFR نیز، تفاوت آماری معنی‌داری بین دو گروه بیماران سیروتیک با و بدون ترومبوز وریدهای احشایی شکم وجود نداشت، به طوریکه در ۶۱ مورد هوموزیگوت (۶۱ درصد) (C/C در ۵۱ مورد و T/T در ۱۰ مورد) و در ۳۹ درصد هتروزیگوت بوده است. همچنین در مورد پلی مورفیسم A1298C در ۵۱ درصد افراد هوموزیگوت (A/A در ۴۴ مورد و C/C در ۷ مورد) و در ۴۹ درصد هتروزیگوت بوده است.

Pubinger و همکاران هم در سال ۲۰۱۱ میلادی، میزان مورتالیته افراد با زمینه ترومبوفیلی ارثی را در مقایسه با افراد کنترل مورد بررسی قرار دادند. نتایج این مطالعه حاکی از آن است که در افراد با زمینه ترومبوفیلی ارثی حتی با وجود سابقه قبلی حادثه ترومبوتیک خطر مورتالیته در مقایسه با افراد کنترل افزایش نمی‌یابد (۹). نتایج مطالعه Pubinger در مقابل نتایج مطالعه Dentali قرار دارد، چرا که در مطالعه Dentali ذکر شده بود که در همه بیماران سیروتیک بهتر است ریسک فاکتورهای ایجاد ترومبوزهای وریدهای احشایی از لحاظ اختلالات ارثی و ژنی ترومبوفیلیک، بررسی و در صورت وجود آنها، از وقوع ترومبوز پیشگیری بعمل آید (۷). Jasper و همکاران هم در سال ۲۰۱۱ میلادی در هلند، حالت افزایش انعقادپذیری و کاهش فیبرینولیز و خطرات ترومبوز وریدهای عمقی و ترومبوز وریدهای احشایی را مورد بررسی قرار دادند. نتایج این مطالعه حاکی از آن است که علاوه بر ریسک فاکتورهای رایج در DVT و PTE ممکن است در اتیولوژی ترومبوزهای وریدهای احشایی عوامل دیگری از قبیل آنتی فسفولیپید آنتی بادی و سایر شریط مستعد کننده برای ترومبوز مثل NPH نیز دخالت داشته باشد (۱۰). در مطالعه ما نیز سابقه سقط جنین تنها در یک مورد از بیماران وجود داشت که در ایشان و در بقیه موارد مرده زایی و زایمان زودرس تشخیص سندرم آنتی فسفولیپید آنتی بادی رد شده و عواملی به جز مسایل ترومبوز در آنها مطرح گردیده بود. Moghaddasi و همکاران هم در سال ۱۳۸۷ در دانشگاه علوم پزشکی اراک طی مطالعه ای با عنوان "فراوانی جهش ژن پروترومبین G20210A در بیماران ترومبوتیک" نشان دادند که تنها ۱/۷ درصد بیماران با حوادث ترومبوتیک ناقل جهش پروترومبین G20210A بودند که یکی از جهش‌های شایع در جمعیت قفقازی می‌باشد. در این مطالعه نتیجه‌گیری شده است که جهش فوق الذکر برخلاف شیوع بالا در کشورهای غربی، در کشور ما از شیوع کمی برخوردار است، درحالیکه مقاومت به پروتئین c فعال شده (APC) شایع می‌باشد (۱۱). همانطور که اشاره گردید، در مطالعه ما نیز از بین ۱۰۰ بیمار سیروتیک با و بدون ترومبوز وریدهای احشایی شکم، وجود G20210A در ۹۷ درصد موارد هوموزیگوت و تنها در ۳ درصد هتروزیگوت بوده است، که تفاوت معنی‌داری بین دو گروه وجود نداشت که هم راستا با نتایج مطالعه Dentali و بر خلاف نتایج مطالعه Moghaddasi می‌باشد. Pinto و همکاران هم در سال ۲۰۰۳ میلادی در برزیل، "مطالعه‌ای با عنوان ناهنجاری‌های ترومبوفیلیک در کودکان و بالغین مبتلا به ترومبوز ورید پورت" انجام دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که در نیمی از افراد با ترومبوز ورید پورت کمبود یکی از پروتئین‌های ضد انعقادی بویژه پروتئین c وجود دارد که این شرایط شایع تر از اختلالات ترومبوفیلی ارثی هستند. در این مطالعه اشاره شده است که در بیماران سیروتیک این کمبود شدیدتر شده و در بسیاری از افراد مبتلا وجود دارد که با تشدید سیروز احتمال ایجاد ترومبوز ورید پورت بیشتر می‌گردد (۱۲). در مطالعه ما نیز، تنها در ۴ درصد از بیماران مورد بررسی، کمبود پروتئین S و در ۴ درصد بیماران

کمبود پروتئین c وجود داشت که با نتایج مطالعه Pinto همخوانی ندارد و این مساله را می‌توان با تفاوت در نژاد بیماران مورد بررسی توجیه کرد. Papatheodoridis و همکاران در سال ۲۰۱۳ مطالعه مشابهی را بر روی بیماران با هپاتیت مزمن انجام دادند. در این مطالعه نتایج نشان داد که در بیماران با هپاتیت مزمن ویرال که درجاتی از فیبروز کبدی وجود دارد، ریسک ترومبوز به دلایل متعددی از جمله التهاب موضعی کبد بیشتر از شرایط عادی است. همچنین در این مطالعه توصیه شده است که بایستی بررسی‌های زیادی در زمینه پیشگیری از ترومبوز وریدهای احشایی انجام گرفته و اقدامات پروفیلاکتیک در صورت لزوم اتخاذ شود (۱۳). نتایج مطالعه Papatheodoridis و همکاران که اخیرا انتشار یافته است تقریبا با نتایج مطالعه Dentali و همکاران همخوانی دارد، چرا که در آنجا هم لزوم بررسی شرایط ترومبوفیلی و اقدامات پروفیلاکتیک در بیماران سیروز توصیه شده بود.

نتیجه‌گیری

با توجه به نبود تفاوت معنی‌دار بین دو گروه از نظر فراوانی پلی مورفیسم‌های ژنتیکی ترومبوفیلی در حال حاضر نمی‌توان اقدامات پروفیلاکتیک در بیماران سیروتیک پرخطر از نظر ترومبوز وریدهای احشایی در نظر گرفت، ولی توصیه می‌گردد جهت شفاف کردن موضوع در این زمینه مطالعات مولتی سنتر با تعداد نمونه بالاتر انجام گیرد.

References

1. Franusca R, Mariana P, Zocco A, Campanale CH. Portal vein thrombosis insight into physiopathology diagnosis and treatment. *World Journal Gastroentrol* 2010; **16**: 143-155.
2. Amitrano I, Guardascione MA, Brancaccio V. Risk factor and clinical presentation portal vein thrombosis in patients with cirrhosis. *J Hepatol* 2004; **40**: 736-741.
3. Tsochatzis EA, Senzdo M, Germani G. Portal vein thrombosis in cirrhosis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics* 2010; **31**: 366-374.
4. Amitrano D, Brancaccio V, Guardascione MA. Inherited coagulation disorders in cirrhotic patients with portal vein thrombosis. *Hepatol* 2000; **31**: 345-348.
5. Fisher NC, Wild JT, Roper J, Elias E. Deficiency of natural anticoagulant proteins C, S and ant thrombin III in portal vein thrombosis: a secondary phenomen. *Gut* 2000: **46**: 534-539.
6. Pietrobattista A, Luciani M, Guan G, Manila A. Extra hepatic portal vein thrombosis in children and adolescents influence of genetic thrombophilic disorder. *World Journal of Gastroenterology* 2010: **16**: 6123-6127.
7. Dentali F, Galli M, Gianni M, Ageno W. Inherited thrombophilic abnormalities and risk of portal vein thrombosis. *Thromb Haemost* 2008; **99**: 675-682.
8. Colaizzo D, Amitrano L, Tiscia L, Scenna G, Grandone E, Guardascione A, et.al. The JAK2 V617F mutation frequently occurs in patients with portal and mesenteric venous thrombosis. *Journal of Thrombosis and Hemostasis* 2006; **5**: 55-61.
9. Pabinger I, Vossen CY, Lang J, Conard J, Garcia MC, Miesba W, et.al. Mortality and inherited thrombophilia: results from the European Prospective Cohort on Thrombophilia. *Journal of Thrombosis and Hemostasis* 2012; **10**: 217-222.
10. Jasper H, Marieke JH, Kruip LA, Rijken C, Leebeek WG, Maat PM. Hypercoagulability and hypo fibrinolysis and risk of deep vein thrombosis and splanchnic vein thrombosis: similarities and differences. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2011; **31**: 485-493.
11. Moghaddasi MH, Samiee SH, Amini S, Attaee Z, Kavari M, Sobhani M. The prevalence of G20210A gene mutationas in thrombotic patients. *SJIBTO* 2008; **5**: 67-72.
12. Pinto B, Silveira T, Rosling L, Bandinelli E. Thrombophilic disorders in children and adolescents with portal vein thrombosis. *J Pediatric* 2003; **79**: 165-172.
13. Papatheodoridis GV, Papakonstantinou E, Andrioti E, Cholongitas E, Petraki K, Kontopoulou I, et.al. Thrombotic risk factors and extent of liver fibrosis in chronic viral hepatitis. *Gut* 2003; **52**: 404-409.