



ترجمه و تلخیص : شکرانه صدیق بهزادی  
دانشکده علوم پیراپزشکی و بهداشت ، دانشگاه علوم پزشکی مشهد

است که تکنیک پلاسما فرزیس و عرضه خون که در سال‌های دهه ۱۹۷۰ - ۱۹۶۰ توسط این کمپانی‌ها بخوبی توسعه یافته بود، منجر به گسترش بیماری ایدز در افراد مبتلا به هموفیلی شده است. اکنون که شیوه‌های ویروس زدایی از فرآورده‌های خونی انسان کشف شده و مهندسی ژنتیک فاکتور VIII را از طریق تکنیک نو ترکیبی تولید می‌کند بار دیگر تخصصی آنها به کمک بسیاری از مبتلایان هموفیلی در سراسر جهان آمده است، طی سال‌ها فرآورده‌های خونی مناسب برای درمان بیماران هموفیلی قابل اعتمادتر و سهل‌الوصول‌تر شده است.

پلاسمای منجمد تازه در اوایل دهه ۱۹۶۰ توسط «جودیت پول»<sup>۱</sup> و همکارانش در دانشگاه استنفورد کالیفرنیا بکار گرفته شد و به موازات این روش‌ها در بسیاری از کشورها پژوهشهایی جهت دستیابی به روش‌هایی انجام می‌شد که فرآورده‌های خونی را از اهداکنندگان متعدد

تا سی سال پیش مبتلایان به هموفیلی متعاقب عمل جراحی در دوران کودکی بر اثر خونریزی از بین می‌رفتند. امروزه آنها می‌توانند از یک عمر طبیعی بهره‌گیرند. علت این تحول سه اقدام مهم می‌باشد:

اولین عامل نتیجه فعالیت‌های پروفیسور مک فارلن و همکارانش در آکسفورد بود، آنها دریافتند که خون بیمار هموفیلی نوع A دچار کمبود یا فقدان فاکتور هشت بوده و می‌توان این فاکتور را توسط خون یا پلاسمای تازه جایگزین نمود بدین ترتیب پایه‌های درمان نوین هموفیلی را بنیاد نهادند.

دومین عامل، تأسیس سازمان انتقال خون داوطلبانه اندکی پس از جنگ جهانی دوم بود. سومین علت، کاربرد روش‌های جداسازی خون بوسیله پالایش در یک مقیاس بازرگانی بوده است که بطور وسیع توسط کمپانی‌های آمریکایی مورد استفاده قرار گرفت. تأسف آور

بدست آوردند. روش‌های تجزیه خون با پالایش بوسبله «کوهن»<sup>۲</sup> و «بلومبک»<sup>۳</sup> از آمریکا و سوئد ابداع شد.

معرفی فرآورده‌های خون لیوفیلیزه توسط صنایع دارویی کمک موثری را برای درمان و هزاران بیمار مبتلا به هموفیلی فراهم آورد و توسعه برنامه‌های درمانی پیشگیری کننده و درمان خانگی را در مقیاس وسیع میسر نمود.

### فدراسیون جهانی هموفیلی

«W.F.H.»<sup>۴</sup> در نتیجه اقدامات اساسی فرانک اسکناپل تأسیس شد. او یک بیمار مبتلا به هموفیلی شدید بود که در واشنگتن متولد گشت و در مونترال زندگی نمود. اگر چه دوران کودکی وی بدلیل خونریزی‌های مکرر و درمان نامناسب بسیار سخت گذشت، او پایدار و استوار باقی ماند و با تشویق مادرش به اخذ مدرک دانشگاهی نائل آمد. او پس از کمک به بنیاد انجمن هموفیلی کانادا با پشتکاری فراوان در سال ۱۹۶۳ ترتیب برگزاری همایش ده انجمن هموفیلی را در کپنهاگ فراهم نمود و بدین ترتیب فدراسیون جهانی هموفیلی پا به عرصه وجود گذاشت. پس از آن گردهمایی، مبتلایان به هموفیلی بطور مرتب در سراسر جهان گردهم آمدند تا الگوهای در حال تغییر مراقبت‌های هموفیلی را مورد بحث قرار دهند. اسکناپل در سال ۱۹۸۷ درگذشت.

W.F.H بطور رسمی از سوی سازمان بهداشت جهانی مورد شناسان قرار گرفت. شاید یکی از مهم‌ترین وظایفی که این فدراسیون برای خود تعیین نمود، دسترسی به هزاران بیمار هموفیلی در کشورهای فقیرتر و یاری به آنها و خانواده‌هایشان برای داشتن یک زندگی طبیعی

می‌باشد.

آدرس انجمن در انگلستان:

The Hemophilia Society  
123 Westminster Bridge Road  
London, SE1 7HR  
United Kingdom

آدرس انجمن در آمریکا:

The National Hemophilia Foundation  
19 West 34th Street  
Suite 1204 New York Ny 10001, U.S.A

آدرس فعلی W.H.F:

Suite 830, 1450 city councillors street  
Montreal, Quebec  
Canada H3A 2E6.

آدرس انجمن (تهران):

تهران، خیابان وصال شیرازی، خیابان عباس شفیعی، شماره ۵، طبقه اول صندوق پستی ۱۴۱۸۵/۱۴۴

آدرس انجمن (مشهد):

مشهد، چهارراه خواجه ربیع، خیابان کاشانی جنب صندوق قرض الحسنه بهشتی.

### آینده

شانزده سال پیش من (نویسنده) در چاپ اول این کتاب نوشتم: آینده تشخیص بیماری هموفیلی در رحم، دستکاری ژنتیکی جنین، سنتز فاکتورهای انعقادی خون را در نتیجه شناخت فرمول آن و ارایه راه‌های جدیدی که مشکل آنتی‌بادی‌های را حل کند روشن خواهد نمود. شش سال پیش معرفی فرآورده‌های مصنوعی خون قبل از سال ۱۹۹۴ پیش‌بینی شد و تشخیص هموفیلی، درمان با فاکتور خوراکی هشت به‌مراه

فاکتورهای صنایع نوید داده شد. اینک این پیش‌بینی‌های جالب توجه تا حدودی به تحقق پیوست.

سال‌های آینده امید بیشتری برای بیماران هموفیلی و خانواده آنها خواهد داشت. اگر چه هم‌اکنون از بین بردن اغلب آلوده کننده‌ها بویژه ویروس‌ها از فرآورده‌های خونی محلول مثل فاکتور VIII و IX امکان‌پذیر است، خطر در مورد فرآورده‌های سلولی آن مثل گلبول قرمز و پلاکت هنوز باقی است. آزمایشات بر روی عصاره تغلیظ شده فاکتورهای انعقادی تقریباً روشن نموده است که با استفاده از روش‌هایی تعدادی از این ویروس‌ها بخوبی از این محلول‌ها (فاکتور) قابل زدوده شدن هستند.

کاربرد حلال‌ها و پاک‌کننده‌ها و استفاده از نورهای High - intensity در حال حاضر تحت بررسی می‌باشد.

تا زمانی که مشخص شود چنین روش‌های مؤثر واقع می‌شود تقاضای انتقال خون در این افراد رو به افزایش است. بیمارانی که می‌دانند قرار است تحت عمل جراحی برنامه‌ریزی شده قرار گیرند می‌توانند واحدهایی از خونشان را پنج هفته قبل از عمل جراحی در بیمارستان ذخیره نمایند و بعداً طی عمل از عناصر خونی خود آنها برایشان استفاده می‌گردد، چنین تکنیک‌هایی موجب از بین رفتن ویروس‌ها و بالارفتن کیفیت و تهیه محصول سالم می‌گردد.

درمان بی‌خطر و عرضه فرآورده‌های مهندسی ژنتیک نیز این امکان را در اختیار ما قرار می‌دهد تا برای بسیاری از افراد مبتلا اقدامات پیشگیری کننده بعمل آوریم.

پیشرفت در مورد کاربرد این فرآورده‌های جایگزینی بدلیل آلودگی HIV و ایدز متوقف گردید.

پیش از این وضعیت پزشکان در سوئد نشان دادند که چگونه تزریق منظم و نسبتاً یکی از فاکتور VIII و IX می‌تواند از خونریزیهای خودبخود و پیشرفت آرتریت جلوگیری نماید.

هم‌اکنون در کشورهای توسعه یافته اغلب بیماران مبتلا به هموفیلی B که فعلاً از خون‌ریزیهای مکرر رنج می‌بردند. با یک اقدام پیشگیری کننده بطور هفتگی تحت درمان قرار می‌گیرند.

چنین روشی ممکن است در مورد درمان هموفیلی نوع A تنها با مقدار تزریقات بیشتر انجام شود.

در گذشته تشخیص بیماران هموفیلی شدید اغلب با مانع روبرو بوده است زیرا روش‌های تشخیص که برای سایر بیماران بکار گرفته می‌شد خونریزی را در بیماران هموفیلی تشدید می‌نمود.

امروزه استفاده از اولتراسونوگرافی دقیق، سی‌تی‌اسکن و اخیراً MRI زندگی را برای بیماران بسیار ساده‌تر و کم دردتر نموده است. استفاده از این شیوه‌ها به پزشکان این امکان برای دهه ساختمان اندام‌ها و کار آنها را مورد بررسی قرار دهند همچنین اقدامات تشخیص ناخوشایند مثل عمل جراحی را غیر ضروری نموده است.

برای مثال تشخیص جنسیت در رحم به شیوه بی‌خطر و بدون استفاده از آمنیوسنتز.

در جراحی‌های ارتوپدی یکی از چشم‌اندازهای هیجان انگیز استفاده از پیوند بافت‌های انسانی می‌باشد که می‌توان آنرا بجای

قطعات مصنوعی که از نظر مکانیکی کامل و با دوام نیست استفاده شود. از آنجا که تکنیک‌های استفاده از پیوند ایمن‌تر و موفقیت‌آمیزتر می‌گردد، هیچ قرینه‌ای دال بر عدم استفاده از پیوند مفصل در دست نمی‌باشد.

در این مورد پیشرفتهایی در توسعه و ساخت پروتزهای مصنوعی ادامه می‌یابد مثلاً جایگزینی شانه یکی از تازه‌ترین آنها است.

در حال حاضر شیوه‌هایی برای تولید فاکتورهای تغلیظ شده انعقادی در دست تحقیق قرار دارد. همه آن چیزی که بیمار مبتلا به هموفیلی برای درمان نیز دارد فاکتور VIII و IX می‌باشد نه سایر مواد پروتئینی که در محصولات خونی تغلیظ شده یافت می‌شود.

مجزا نمودن این پروتئین‌ها خلاف آنچه که بنظر می‌آید آسان نیست زیرا برخی از این پروتئین‌ها برای پایداری مولکولهای انعقادی شکننده دیگر لازم است.

عاقلاً بنظر می‌رسد که برای دستیابی به فرآورده‌های خالص‌تر کوشش شود هر چند که بدست آوردن این خلوص با درجه بالا موجب کاهش میزان فاکتور VIII و IX می‌شود. لذا باید از اهداکنندگان بیشتری استفاده نمود و هزینه بیشتری را متحمل شد.

هر دو مشکل یعنی خلوص بالا و ویروس زدایی با استفاده از محصولات نو ترکیبی DNA (rdNA) قابل حل خواهد بود.

اکنون استفاده از فاکتور ۸ نوع نو ترکیبی (recombinant) بر روی انسان انجام شده که نتایج اولیه آن مثبت بنظر می‌آید مشروط بر آنکه هم بی‌خطر بودن آن به اثبات برسد و هم فرآورده گران نباشد.

البته بیشترین کارآیی دارو در کشورهای در حال توسعه خواهد بود و پزشکان آن کشورها را قادر خواهد ساخت که ۸۰٪ بیماران هموفیلی جهان را که هم‌اکنون هیچ نوع درمانی را دریافت نمی‌کنند دریابند.

باید امیدوار بود منابع اقتصادی برای بهره‌برداری از این روش قابل تأمین باشد به گونه‌ای که تولید کنندگان قادر باشند هزینه‌های قابل ملاحظه پژوهش و پیشرفت (R & D) این نوآوری را تحمل نمایند و در همان حال قیمت نایستی صرفاً برای استفاده عمومی به صورت غیرواقعی درآید.

اکنون می‌توانیم انتظار داشته باشیم که دانش فزاینده از ساختار ژنتیکی فاکتورهای انعقادی VIII و IX ما را به درمان بی‌خطر و مؤثر با فرآورده‌های عاری از ویروس‌های انسانی راهنمایی نماید و علاوه بر آن ما را به توسعه مولکولهای جدیدی هدایت نماید که با دست‌کاری ساختمان فاکتورهای انعقادی شاید به ایجاد مولکولهای منجر شود که به اندازه کافی کوچک بوده تا بتواند از طریق دستگاه گوارش جذب گردد. همچنین ممکن است منجر به افزایش نیمه عمر فاکتور شده که در اینصورت نیاز به درمان را در جراحی‌ها و حوادث وخیم کاهش می‌دهد.

این چشم‌اندازها هیجان‌انگیز هستند آنچه که در مراقبت بیماران مبتلا به هموفیلی در سراسر جهان از اهمیت بسیاری برخوردار است چشم‌انداز درمان می‌باشد که این امر توسط پیوند یافت مولد فاکتور VIII و یا در دراز مدت بوسیله ژن درمانی حاصل خواهد شد. در هر حال نسلهای آینده از این پس نباید شاهد اختلالاتی باشند که ما امروزه آن را بنام هموفیلی

شدید می‌نامیم.

فاکتور VIII و IX در سلولهای کبد ساخته می‌شوند و هنگام ضرورت به دلیل نارسایی کبد، انجام یک عمل پیوند کامل در کبد می‌تواند بیماری هموفیلی را در افراد مبتلا اصلاح نماید اما خطرات چنین عملی بقدری زیاد است که هیچکس انجام پیوند کامل کبد را در بیمار مبتلا به هموفیلی ساده پیشنهاد نمی‌کند هرچند که تکنیک‌های جدید جراحی و شیوه‌های جدید جداسازی سلولها و روش‌های جدید برای پذیرش یاردپیوند توسعه یافته است. از کارهای انجام شده در مورد پیوند مغز استخوان می‌دانیم که فقط به یک توده سلول اهدا شده نیاز داریم تا پیوند انجام گرفته و جریان طبیعی برقرار شود. بصورت تئوری باید امکان پذیر باشد که سلول‌های کبدی که فاکتور VIIIc را تولید می‌کند از یک کبد سالم گرفته و به گیرنده داده شود و بهترین زمان برای انجام این عمل در طی دوران جنینی خواهد بود.

به محض آنکه تشخیص هموفیلی شدید بوسیله مطالعات خانوادگی و یا برداشت بافت زنده به شیوه نمونه برداری از جنین به عمل آمد. روش پیوند پس از تولد مورد استفاده قرار گرفته و گیرنده باید به نحو مناسبی آماده شود تا از عدم پذیرش پیوند جلوگیری گردد.

در پیوند مغز استخوان همه آنچه که مورد نیاز است انتقال مغز استخوان سازگار به جریان خون گیرنده‌ای می‌باشد که بخوبی آماده شده است و جریان خون، سلول‌های جدید را به مغز استخوان خواهد برد.

در هموفیلی شدیدترین سلول‌های هپاتوسیت بدخل گردش خون و یا احتمالاً بدخل

حفره صفحاق ممکن است برای رشد و حمل توده سلول‌های تولید کننده عامل VIII کافی باشد.

شکل استفاده از هپاتوسیت‌ها بجای بکارگیری سلول‌های اصلی دودمان‌زا (Stem Cell) این است که آنها ممکن است قادر به بوجود آوردن چنین توده‌هایی نباشند.

بنابراین راه دیگر این است که قسمت‌های کوچک از بافت کبدی را به کمک جراحی به میزبان انتقال دهند.

در اینجا هدف الزاماً دستیابی به بهبودی کامل نیست بلکه هدف تبدیل بیمار هموفیلی شدیدی که به هیچ وجه قادر به ساختن فاکتور VIIIc نمی‌باشد به فردی است با اختلالات ملایم و متوسط که قادر است ۲۰ تا ۵۰ درصد فعالیت‌های انعقادی خون را بدست آورد.

بدیهی است که موارد زخمی شدن و یا جراحی نیاز به درمان دارد ولی باید در نظر داشت که دیگر خونریزی خودبخود وجود نداشت به همین علت دچار آرتريت نیز خواهد شد.

هر چند معالجه ژنتیکی دوران اولیه خود را می‌گذارند اما یکی از مهمترین موارد علوم پایه پزشکی بوده که هنوز باید تحقیقات بیشتری در مورد آن به عمل آید. در این زمینه دو روش معالجه مورد نظر است:

معالجه سوماتیک و معالجه germ line. روش سوماتیک بدین ترتیب است که دستورات ژنتیکی طبیعی به سلول‌های بدن داده می‌شود. در این روش اثرات درمان فقط در مورد شخص مؤثر است که اطلاعات ژنتیکی به آن تزریق شده و به نسل بعدی انتقال پیدا نمی‌کند.

در روش درمان دوم (germ line)، ژن بداخل تخم بارور تزریق شده و از همین رو به تمام سلول‌هایی که از این جنین ابتدایی مشتق می‌شوند انتقال می‌یابد.

از جمله این سلول‌ها اسپرم و تخمک بوده و در نتیجه به نسل‌های آینده نیز انتقال می‌یابد.

به عبارت دیگر شخصی که به هموفیلی A مبتلا بوده و به روش ژنتیک سوماتیک درمان می‌شود، دستورات ژنتیکی بوسیله تزریق به سلول‌های تولید کننده عامل طبیعی VIIIc داده می‌شود و ممکن است از بیماری رهایی یابد.

اما از طرف دیگر اگر دستورات ژنتیکی جهت عامل VIIIc به سلول‌های جنین تزریق شود کودک و نسل بعد از او دستورات ژنتیکی را از این طریق درمان دریافت داشته و ممکن است باعث کاهش موارد بیماری گردد.

از مسایل مهم در مورد استفاده از هر دو طریقه درمان این است که بکارگیری آنها عارضه سویی در بر نداشته باشد که مشخص نمودن این نکته بسیار مشکل بوده و نیاز به دقت زیاد و بکارگیری تجربیات فراوان در مورد حیوانات آزمایشگاهی دارد تا بتوان پس از کسب نتایج، روش درمان خاص را برای انسان در نظر گرفت. این شکل بدین دلیل است که هر چند تزریق دستورات ژنتیکی خود باعث اثرات جانبی نمی‌شود اما ممکن است سایر دستورات عمل‌های ژنهای دیگر را در سلول تحت تأثیر خود قرار دهد و یا زندگی سلول‌ها را کاهش داده و یا اعمال آنها را در جهت نامطلوبی تغییر دهد.

اگر این اعمال نامطلوب در خط جنس رخ دهد امکان دارد که باعث بروز بیماری ارثی جدیدی گردد.

به همین علت است که مطالعات ژنتیکی و پیشرفت آن بسیار کند بوده و می‌بایست بحث‌ها و دقت‌های علمی دایمی به‌مراه داشته باشد. بیماران مبتلا به هموفیلی و خانواده‌های آنها نقش بسیار مهمی را در همین رابطه ایفا می‌نمایند.

در برخی از روش‌های درمان اساسی همانند پژوهش‌های جنبی همراه با درمان ژنتیکی تنها تصمیمات فردی این بیماران است که به شکل گیری آینده این تحقیقات کمک می‌نماید.

مراقبت‌های طبی آنچه که بیمار مبتلا به هموفیلی انتظار دارد. بیماران مبتلا به هموفیلی شش نیاز اساسی به شرح ذیل دارند:

- ۱- تشخیص صحیح
  - ۲- درمان مطمئن و مؤثر
  - ۳- تحت مراقبت قرار دادن ۲۴ ساعته بیمار
  - ۴- پیگیری منظم
  - ۵- مشورت تخصصی
  - ۶- داشتن ارتباط خوب و استاندارد در رابطه با این اختلال در این بیماری علاوه بر فاکتورهای انعقادی میزان آن نیز باید در خون شناسایی شود. بیمار باید دارای کارت تعیین هویت باشد و در آن اطلاعات مربوط به بیماری، گروه خونی، وجود هپاتیت B، حضور آنتی بادی و یا آلرژی ثبت شود.
- در حال حاضر اکثر بیماران هموفیلی از فرآورده‌های خونی تهیه شده از پلاسما می‌نمایند این وضعیت با استفاده از فاکتورهای انعقادی که بطور صناعی تهیه می‌شود متفاوت خواهد بود.
- فرآورده‌های انسانی بعلت اقدامات انجام شده بطور نسبی حداقل در مقایسه با دهه ۱۹۷۰

و ۱۹۸۰ ایمن می‌باشد، بهرحال فرآورده‌های انسانی خالص که فقط شامل فاکتور هشت یا نه باشد وجود ندارد و پروتئین‌های دیگری نیز در آنها موجود است که اثرات سو آنها بطور قطعی مورد تأیید قرار نگرفته است.

برخی از پزشکان معتقدند که مصرف آنها طی سالیان متمادی منجر به تضعیف سیستم ایمنی بیماران می‌شود.

غالب این بیماران در منزل مراقبت می‌شوند اما تحت شرایطی باید در بیمارستان بستری گردند و خانواده او باید آگاه باشند که در صورت نیاز در طول شبانه روز چگونه و با چه کسی در نزدیک‌ترین مرکز هموفیلی تماس بگیرند. شماره تلفن‌های اورژانس، مرکز هموفیلی، پزشک خانوادگی، نزدیک‌ترین آمبولانس و بیمارستان را در دفتر تلفن خود یادداشت نمایید.

خطرناک‌ترین مکان برای بیمار هموفیلی بخش اورژانس می‌باشد زیرا پزشکان این واحد در مواردی جوان و تازه‌کار بوده و قبلاً با بیمار هموفیلی برخورد نداشته‌اند.

اگر بیماران هموفیلی برای تعطیلات یا انجام کارهای اداری از محدوده زندگی خود دور می‌شوند باید بدانند در صورت نیاز به درمان به کدام محل مراجع نمایند. آنها باید کیف مسافرت حاوی فرآورده‌های خونی، معرفی‌نامه پزشک معالج که طریقه درمان در آن قید شده است را همراه داشته باشند.

تمامی بیماران که از فرآورده‌های خونی استفاده می‌نمایند می‌بایست با پی‌گیری منظم، معاینه فیزیکی، کنترل فشارخون، آزمایشات ادواری، آزمایشات از نظر آنمی، گلبول سفید، پلاکت، وجود هپاتیت B آنتی‌بادی فاکتورهای انعقادی، وضعیت ایمنی و وجود آنتی‌بادی HIV مورد بررسی قرار گیرند.

سؤالات مطرح شده از طرف بیمار و خانواده او توسط تیم متخصص شامل پزشک داخلی، جراحی، مددکار اجتماعی، پرستار پاسخ داده می‌شود، اگر این پاسخ کافی یا مفید نبود آنها می‌توانند از نزدیک‌ترین مرکز هموفیلی پاسخ خود را جویا شوند.

خانواده، مدرسه، کارگاه و همسایه‌ها باید اطلاعات کافی در مورد این بیماری داشته بطوریکه هیچ فردی از این بیماری وحشت نکند. بیمار می‌تواند با حفظ پرونده‌های مربوط به بیماری خود، رعایت نوبت و دقت و انجام دستورات لازم ارتباط خوبی را با پزشک معالج خود برقرار نماید.

#### زیر نویس:

1. Judith Pool
2. Cohn
3. Blomback
4. The world federation of Haemophilia

#### منبع:

Jones P. Living with haemophilia. 3th ed. New York: WFH; 1993: 207 - 214.

توجه: کتاب زیستن با هموفیلی که بخشی از آن را مطالعه فرمودید، توسط فدراسیون جهانی هموفیلی منتشر شده است.