مقاله مروری

مروری بر تالاسمی: ژنتیک بتاتالاسمی در ایران

رضا شیری [۱](M.Sc)، نجات مهدیه [۲*](Ph.D)

۱- *دانشگاه علوم پزشکی ایلام، دانشکده پیراپزشکی*

۲- *آزمایشگاه تحقیقاتی کاردیوژنتیک، مرکز تحقیقاتی، درمانی قلب و عروق شهید رجایی، تهران*

چکیده

سابقه و هدف: تالاسمی، به عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ژنتیکی، در بسیاری از کشورهای جهان دیده شده است. دو نوع رایج از تالاسمی آلفا و بتا وجود دارد. شیوع جهش‌های مسبب تالاسمی در نقاط مختلف دنیا و حتی در درون کشور ما در نژادهای مختلف، متفاوت است. افزون بر روش‌های تشخیصی بالینی و بیوشیمیایی و هماتولوژیک، روش‌های مولکولی برای تشخیص پیش از زایمان تالاسمی نیز به کار می‌روند. بر اساس مطالعه حاضر، جهش‌های IVS I-5 (G>C)، IVS II-1 (G>A)، FSC36/37 (-T)، IVS I-110 (G>A)، FSC 8/9 (+G)، IVS I-1 (G>A)، FSC8 (-AA)، IVSI-25 bp، CD30 (G>C) و FSC44 (-C)، در کشور شایع هستند. این جهش‌ها در حدود ۸۰٪ از کل جهش‌ها را تشکیل می‌دهند. جهش IVS II-1 (G>A) در سراسر کشور شایع بوده ولی جهش‌های دیگر در اقوام و مناطق خاصی شایع هستند. در این مطالعه، انواع مطالعاتی که برای شناسایی و فراوانی جهش‌های بیماران بتاتالاسمی انجام شده بررسی و جهش‌های شایع در استان‌های مختلف کشور ارائه می‌گردد. شناسایی مکانیسم مولکولی بیماری، به درک بهتر ویژگی‌های بالینی کمک کرده و برنامه‌های پیشگیری و درمان بیماری را آسان‌تر می‌سازد.

واژه‌های کلیدی: تالاسمی، گلوبین، جمعیت، ایران

مقدمه

تالاسمی، به عنوان یکی از شایع‌ترین بیماری‌های ژنتیکی، به گروهی از اختلالات ارثی هموگلوبین گفته می‌شود که به علت اختلال کمی در تولید زنجیره‌های گلوبین آلفا و بتا در ساختار هموگلوبین رخ می‌دهد [۱]. این بیماری برای اولین بار در سال ۱۹۲۵ به طور مستقل از ایالات متحده و ایتالیا گزارش شده است. تالاسمی از واژه یونانی thalassa به معنی دریا و Heama یعنی خون گرفته شده است [۲]. این بیماری در تمامی نژادها گزارش شده است، اما بیش‌تر در کشورهای حوزه مدیترانه، نواحی استوایی و مناطق نزدیک به آن در آسیا و آفریقا شیوع دارد به طوری که از نظر جغرافیایی قسمت‌هایی از آفریقا، ترکیه، ایران، هلند و آسیای جنوب شرقی، کمربند تالاسمی جهانی نام گرفته‌اند. بالاترین بروز بتاتالاسمی در قبرس (۱۴٪)، ساردینیا (۱۲٪) و جنوب شرق آسیا گزارش شده است [۴،۳].

تالاسمی در ایران در حاشیه خلیج فارس و دریای خزر، کهکیلویه و بویراحمد، فارس، کرمان، اصفهان و سیستان و بلوچستان شایع است. در واقع، آمار مبتلایان به این بیماری در این استان‌ها از میزان جهانی و کشوری بالاتر است؛ به عنوان نمونه، در یک بررسی در سال ۱۹۹۵ از ۱۴۸۹۶ بیمار تالاسمی ثبت شده در کشور، استان‌های مازندران و گیلان به ترتیب با ۷۳/۲۹ و ۷۵/۶۱ در هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت در شمال کشور به ترتیب و استان‌های هرمزگان و خوزستان به

* نویسنده مسئول، تلفن: ۰۲۱ ۲۳۹۲۲۳۹۴

Email: nmahdieh@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۳/۳/۱۷ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۳/۱۲/۲۶

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]

ترتیب با ۵۰/۲ و ۴۸/۷۹ در هر ۱۰۰ هزار نفر جمعیت در جنوب کشور دارای بیش‌ترین فراوانی بیماری بودند [۵]. با توجه به این‌که فرم هتروزیگوت تالاسمی نسبت به بیماری مالاریا مقاوم است لذا شیوع تالاسمی مینور در مناطق مالاریا خیز مثل خاورمیانه، نوار مدیترانه، مناطق گرمسیری آفریقا و جنوب شرقی آسیا بالاست. با وجود این تالاسمی به صورت یک بیماری تک‌گیر در هر جمعیت و قومی با هر موقعیت جغرافیایی دیده شده است [۷،۶].

جهش در ژن‌های کدکننده زنجیره‌های گلوبین آلفا و بتا به ترتیب باعث بروز تالاسمی آلفا و بتا می‌گردد. تاکنون جهش‌های متعددی از جمله انواع حذف‌ها و جهش‌های نقطه‌ای گزارش شده است. تالاسمی با علائمی مانند آنمی، بزرگ شدن طحال و تغییرات استخوانی آشکار می‌گردد. با توجه به نوع جهش و شدت درگیری، علائم بالینی بیمار از حالت بدون علائم گرفته تا آنمی‌های شدید و کشنده متنوع است [۸،۲]. بسته به نوع تالاسمی، شاخص‌های هماتولوژیک (از جمله حجم متوسط گلبول قرمز یا Mean Corpuscular Volume=MCVو هموگلوبین متوسط گلبول قرمز یا Mean Corpuscular Hemoglobin=MCH) تغییر می‌یابد. توجه به تغییرات این شاخص‌ها به ویژه برای شناسایی افراد ناقل بیماری حائز اهمیت است. فرآیند پیشگیری در کشور مدت‌هاست با شناسایی زوج‌های ناقل به کمک این تغییرات اجرا می‌شود. با شناسایی زوج‌های در خطر به کمک روش‌های مولکولی می‌توان به شناسایی جهش‌های ژنی پرداخت و در تشخیص پیش از زایمان از آن بهره گرفت. تا کنون مطالعات زیادی در مورد جهش‌های بتاتالاسمی در کشور گزارش شده است. اما در این میان هنوز هم جای یک مطالعه کلی که این گزارش‌ها را جمع‌بندی و مرور نماید خالی است. مطالعه حاضر، ضمن بررسی مطالعات ژنتیکی در ایران که فراوانی جهش‌های بتاگلوبین در استان‌های مختلف گزارش کرده‌اند، علایم بالینی، هماتولوژیک و پراکندگی جهش‌های گلوبین بتا در کشور را مرور می‌نماید.

دسته بندی، علایم بالینی و هماتولوژیک بیماری

نخستین بار در سال ۱۹۲۵ آقای کولی، بچه‌هایی از ایتالیا با تظاهرات آنمی شدید، بزرگ شدن طحال و تغییرات استخوانی گزارش کرد. علت اصلی بروز آنمی در تالاسمی رسوب زنجیره‌های اضافی در گلبول‌های قرمز (اجسام آنکلوزیونی) است که توسط فاگوسیت‌کننده‌های طحال شناسایی شده و باعث همولیز گلبول‌های قرمز زودتر از موعد طبیعی می‌شود. به طور کلی، ناهنجاری‌های مربوط به هموگلوبین به دو دسته تقسیم می‌شوند: ۱- تولید هموگلوبین‌های غیرطبیعی (هموگلوبینوپاتی)؛ به علت جایگزینی نادرست اسیدهای آمینه در زنجیره‌های گلوبین و تولید زنجیره‌های گلوبین غیر طبیعی، یک هموگلوبین ناهنجار به وجود می‌آید که بسته به نوع آمینو اسید تغییر یافته و جایگاه آن می‌تواند به بیماری‌هایی مثل هموگلوبین S، D و C منجر شود [۹]. در واقع، این دسته از ناهنجاری‌ها شامل اختلالات کیفی هموگلوبین می‌باشد. بسیاری از این هموگلوبین‌های ناهنجار دارای تمایل بالایی در اتصال به اکسیژن بوده و لذا معمولاً در حاملین خود با پلی‌سیتمی همراه می‌باشند. ۲- کاهش در تولید زنجیره‌های گلوبین شامل اختلال کمی در تولید زنجیره‌های گلوبین است که مهم‌ترین نوع بیماری در این ناهنجاری، انواع تالاسمی‌هاست. دو نوع رایج از تالاسمی آلفا و بتا وجود دارد؛ البته، اشکال کمیاب تالاسمی نیز گزارش شده است.

در تالاسمی بسته به این که تولید زنجیره آلفا کاهش یافته باشد یا زنجیره بتا، به ترتیب به دو دسته کلی تالاسمی آلفا و تالاسمی بتا تقسیم می‌شوند. هر کدام از این تالاسمی‌ها نیز بر اساس شدت بروز به زیر مجموعه‌هایی تقسیم می‌گردند. در شرایط طبیعی نسبت میزان تولید زنجیره‌های آلفا و بتا مساوی است ولی در بیماری تالاسمی بر اساس نوع زنجیره درگیر، این نسبت به هم می‌خورد. در بتاتالاسمی زنجیره‌های اضافه آلفا و در تالاسمی آلفا زنجیره‌های زیادی بتا به عنوان زنجیره‌های غیر موثر رسوب می‌کنند که با همولیز خارج عروقی گلبول‌های قرمز همراه می‌گردد [۱۰،۹]. در موارد

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]

شدید تالاسمی، همولیز با تحمیل افزایش خون‌سازی در مغز استخوان و در نتیجه، تغییر شکل استخوانی در بیمار رخ می‌دهد [۱۱]. همین‌طور، خون‌سازی خارج مدولاری در این بیماران باعث بزرگی طحال و کبد و بزرگی غدد لنفاوی می‌شود [۸]. تالاسمی در موارد شدید یک بیماری وابسته به تزریق خون است به‌طوری‌که بدون دریافت خون به دلیل آنمی شدید تا ۵ سالگی می‌میرند [۹]. به هر حال، دریافت مکرر خون سبب تجمع آهن در بافت‌های مختلف از جمله کبد و قلب و در نتیجه نارسایی کارکردی آن‌ها و سرانجام مرگ بیمار می‌شود. هر چند به کمک شلاتورکننده‌های آهن تا حدی می‌توان از عوارض ناشی از رسوب آهن در بافت‌های مختلف بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور کم کرد [۱۲]. از آن‌جا که تولید HbA و بیان کامل زنجیره‌ی بتا پس از تولد اتفاق می‌افتد تالاسمی بتا ۶-۴ ماه پس از تولد تظاهر پیدا می‌کند ولی با توجه به حضور و بیان زنجیره‌های آلفا در هموگلوبین‌های دوران جنینی، تالاسمی آلفا در صورت بیماری از دوران جنینی خود را نشان می‌دهد [۸،۲].

ژن‌های گلوبین

گویچه‌های قرمز خون حاوی مولکول هموگلوبین هستند. هموگلوبین از یک قسمت پروتئینی به نام گلوبین و یک رنگ‌دانه آهن‌دار به نام هِم تشکیل شده است (شکل ۱) [۹]. سنتز مولکول هموگلوبین در گلبول‌های قرمز اولیه شروع می‌شود و تا زمانی که گلبول قرمز، مغز استخوان را ترک می‌کند و وارد خون می‌شود، برای حدود یک روز به تشکیل مقادیر ناچیزی هموگلوبین ادامه می‌دهند. هر مولکول هِم پس از تشکیل شدن با یک زنجیره گلوبین ترکیب شده و یکی از اجزا هموگلوبین موسوم به یک زنجیره هموگلوبین را پدید می‌آورد [۱۰،۹]. هموگلوبین به علت داشتن آهن که در حالت احیا شده می‌باشد، می‌تواند با اکسیژن و دی‌اکسید کربن ترکیب شده و به ترتیب اکسی‌هموگلوبین (oxyhemoglobin) و کربآمینوهموگلوبین (carbaminohemoglobin) تشکیل دهد. با توجه به بالا بودن فشار اکسیژن در ریه‌ها، اکسی هموگلوبین در ریه‌ها تشکیل شده و پس از رسیدن به بافت‌ها، اکسیژن جدا شده و دی‌اکسید کربن CO_2 به آن متصل می‌گردد. به این ترتیب، امکان حمل اکسیژن از ریه‌ها به بافت‌ها و دی‌اکسیدکربن از بافت‌ها به ریه‌ها امکان‌پذیر می‌گردد. از طرف دیگر، سطح بسیار زیاد گویچه‌های قرمز نسبت به حجم آن‌ها (به علت داشتن شکل مقعرالطرفین) سبب تسریع و تسهیل اشباع هموگلوبین با اکسیژن در ریه‌ها می‌شود. افزون بر انتقال اکسیژن، مولکول هموگلوبین عمل تثبیت فشار اکسیژن در بافت‌ها را نیز انجام می‌دهد.

هموگلوبین مرکب از ۴ زنجیره پلی‌پپتیدی است که به هر زنجیره یک پورفیرین آهن‌دار (هِم) متصل شده است. بر اساس نوع زنجیره‌های پلی‌پپتیدی سه نوع هموگلوبین (Hb) قابل تشخیص در انسان شامل HbA1، HbA2 و HbF می‌باشد؛ HbA1 مرکب از دو زنجیره آلفا و دو زنجیره بتا، در حدود ۹۷٪ هموگلوبین افراد بالغ را تشکیل می‌دهد. HbA2 متشکل از دو زنجیره آلفا و دو زنجیره دلتا، در حدود ۲٪ هموگلوبین افراد بالغ را به خود اختصاص می‌دهد و HbF نیز متشکل از دو زنجیره آلفا و دو زنجیره گاما، در حدود ۱٪ هموگلوبین بالغین را می‌سازد.

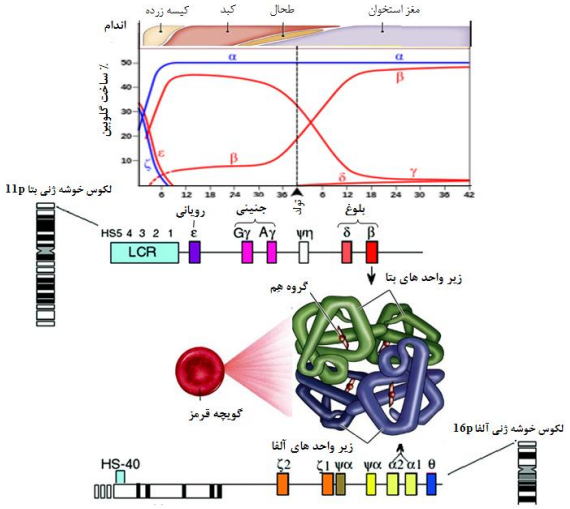
ژن‌های کدکننده زنجیره‌های پروتئینی گلوبین دو دسته‌اند: گروه اول شامل ژن‌های اپسیلون، دلتا، گاما و بتا بر روی کروموزوم شماره ۱۱ قرار گرفته و گروه دوم شامل ژن‌های زتا و آلفا بوده که بر روی کروموزوم شماره ۱۶ قرار دارند (شکل ۱) [۹]. زنجیره آلفا دارای چهار نسخه ژنی و زنجیره بتا تنها دو نسخه ژنی است. در تالاسمی آلفا، جهش‌های ژنی معمولاً از نوع حذف ژنی و در تالاسمی بتا معمولاً از نوع جهش‌های نقطه‌ای (مثلاً تغییر یک نوکلئوتید) هستند [۱۳]. آلفاتالاسمی بر اساس تعداد ژن‌های حذف شده می‌تواند چهار زیر مجموعه داشته باشد که شامل هیدروپس فتالیس (حذف چهار نسخه ژن آلفا گلوبین)، بیماری H (حذف سه نسخه از ژن‌های آلفا)، آلفاتالاسمی مینور (حذف دو نسخه ژنی) و ناقل خاموش (حذف تنها یک نسخه از ژن) است (ادامه متن را ببینید). در تالاسمی بتا نیز افرادی که هر دو آلل ژن گلوبین بتا

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]

در آن‌ها جهش پیدا کرده باشد یعنی افراد هموزیگوت و یا هتروزیگوت مرکب (که دو آلل جهش‌یافته متفاوت دارند) به شکل شدید یا ماژور بتاتالاسمی مبتلا می‌شوند. اگر در این کودکان انتقال خون منظم انجام نگیرد معمولاً ظرف چند ماه می‌میرند [۹]. بیماران هتروزیگوت تالاسمی بتا، خواه B+ و یا B0 تالاسمی باشند، از نظر بالینی سالم هستند ولی از نظر آزمایشگاهی MCV، MCH و هموگلوبین کاهش‌یافته و گلبول‌های قرمز و HbA2 افزایش یافته‌اند. در حالت هموزیگوت غیر از علایم آزمایشگاهی، علایم بالینی نیز به صورت آنمی خود را نشان می‌دهند. در هموگلوبینوپاتی‌های کیفی هموگلوبین نیز بسته به هتروزیگوت و یا هموزیگوت بودن جهش علایم از حالت خفیف تا شدید متغیر است. افزون بر این دو نوع اصلی تالاسمی، جهش‌های سایر ژن‌های مجموعه‌های ژنی گلوبین نیز ممکن است سبب بروز انواع دیگر تالاسمی از جمله تالاسمی دلتا بتا گردد [۲]. نوع و ساختار هموگلوبین غالب در دوران مختلف رویانی، جنینی و بلوغ در زندگی انسان با توجه به شرایط خاص هر دوره متفاوت بوده، به طوری‌که در دوران زندگی رویانی، زنجیره‌های گلوبینی آلفا، گاما، اپسیلون و زتا زنجیره‌های غالب هموگلوبین بوده و لذا هموگلوبین‌های گاور ۱، گاور ۲ و پورتلند از ترکیب این زنجیره‌ها پدید می‌آیند. در اواخر دوران رویانی از زندگی انسان، تولید زنجیرهای گلوبینی اپسیلون و زتا متوقف شده در حالی که زنجیرهای گلوبینی آلفا، گاما هم‌چنان بیش از پیش به تولید خود ادامه می‌دهند. در نتیجه، هموگلوبین F یا هموگلوبین جنینی را پدید می‌آورند. پس از تولد، تولید زنجیره آلفا هم‌چنان به قوت خود باقی است در حالی که زنجیره گاما تدریجاً در طول مدت ۶ ماه بعد از تولد کاهش یافته و جای خود را به تولید زنجیره بتا می‌دهد (شکل ۱). به این ترتیب در حدود ۶ ماهگی دوران زندگی بعد از تولد تا پایان زندگی هموگلوبین A به عنوان هموگلوبین غالب خون است. به این ترتیب، هموگلوبین اصلی در زندگی رویانی گاور ۱، گاور ۲ و پورتلند، در دوران جنینی هموگلوبین F و در دوران بلوغ هموگلوبین A است [۱۳،۹]. بنابراین، ساخت زنجیره‌های گلوبین بسته به دوران زندگی (زمان) تنظیم می‌شود. البته، تنظیم مکانی (یعنی گلوبین‌ها در زمان‌های مختلف زندگی در بافت‌های متفاوتی بیان می‌شوند) نیز در مورد بیان این ژن‌ها وجود دارد به طوری‌که، در دوران مختلف زندگی زنجیره‌ها در بافت‌های متفاوتی ساخته می‌شوند (جدول ۱). این پدیده به وسیله ناحیه‌ای در فرادست خوشه ژنی به نام ناحیه کنترل لکوسی تنظیم می‌شود (شکل ۱).

جدول ۱. ساختار های مختلف هموگلوبین در دوران مختلف تکوین

دوره تکوین	نام هموگلوبین	ساختار	نسبت در بلوغ
رویانی	Gower I	ξ2ε2	٪ ۰
	Gower II	α2ε2	٪ ۰
	Portland I	ξ2γ2	٪ ۰
جنینی	F	α2γ2	<٪ ۱
بلوغ	A1	α2β2	٪ ۹۷-۹۸
	A2	α2δ2	٪ ۲-۳



شکل ۱. خوشه‌های ژنی آلفا و بتا گلوبین، ساختار هموگلوبین و بیان گلوبین‌های مختلف در طول دوران زندگی. HS: ناحیه حساس به هضم آنزیمی، LCR: ناحیه کنترل لکوسی (Locus Control Region).

روش‌های تشخیصی بیماری

علاوه بر نشانه‌های بالینی، یافته‌های آزمایشگاهی نیز برای تشخیص نهائی بیماری تالاسمی حائز اهمیت است. مهم‌ترین یافته‌های غربالگری اولیه آزمایشگاهی برای تشخیص تالاسمی، تغییرات شاخص‌های مربوط به گلبول‌های قرمز می‌باشد. شدت و میزان تظاهرات بالینی بیماری بسته به نوع

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]

تالاسمی متفاوت است؛ به طوری‌که شدت تالاسمی بتا بیش‌تر از آلفا بوده و هم‌چنین، شدت علائم در افراد هموزیگوت از موارد هتروزیگوت و مینور بیش‌تر است. تالاسمی‌ها جزو آنمی‌های میکروسیتیک هیپوکروم طبقه‌بندی می‌شوند یعنی، میزان MCV و MCH در آن‌ها به کم‌تر از حد نرمال کاهش می‌یابد [۱۴]. البته، در برخورد اولیه با بیماران دچار کم‌خونی هیپوکروم میکروسیت مهم‌ترین تشخیص افتراقی، آنمی فقرآهن است [۱۵]. با درمان یک ماهه با قرص آهن آنمی فقرآهن رد می‌شود. برای تایید بیماری تالاسمی باید از تست‌های دیگر بهره گرفت از جمله الکتروفوزر هموگلوبین، HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) و آنالیز جهش‌های ژنی.

نخستین گام در جهت تشخیص تالاسمی انجام یک آزمایش ساده CBC توسط یک شمارشگر سلولی هم‌راه با اندازه‌گیری مقادیر MCV، RBC (Red Blood Cell)، MCH و MCHC (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration) است. برای تشخیص افتراقی این بیماری از دیگر کم‌خونی‌های میکروسیت هیپوکروم نیاز به انجام آزمایش‌های تکمیلی از جمله الکتروفورز هموگلوبین و HPLC می‌باشد که در آن مقدار کمی هموگلوبین‌های HbA, Hb A2 و HbF تعیین می‌گردند [۱۴]. مهم‌ترین آنمی‌هایی که در گروه آنمی‌های میکروسیت هیپوکروم قرار می‌گیرد شامل آنمی فقر آهن، آنمی بیماری‌های مزمن و آنمی سیدروبلاستیک می‌باشد (جدول ۲) [۱۶].

HPLC تعویض کاتیونی: امروزه، HPLC روشی انتخابی برای غربالگری اولیه واریانت‌های مختلف هموگلوبین و جداسازی و تعیین درصد هموگلوبین A ، هموگلوبین A2 و هموگلوبین F می‌باشد، واریانت‌های هموگلوبینی که به وسیله HPLC شناسایی می‌شوند توسط روش دیگری مانند الکتروفورز تایید می‌گردند [۱۴].

الکتروفورز هموگلوبین و ایزوالکتریک کانونی: به کمک روش الکتروفورز می‌توان واریانت‌های مختلف هموگلوبین را به طور کمی تعیین کرد. الکتروفورز هموگلوبین می‌تواند با استفاده از بافر سیترات آگار اسیدی و یا با استفاده از بافر استات سلولوز قلیایی انجام شود. در سیستم قلیایی که متداول‌تر است مولکول‌های هموگلوبین در بافر قلیایی استات سلولز (دارای بار منفی خالص) قرار می‌گیرند و به سمت الکترود مثبت سیستم الکتروفورز حرکت می‌کنند، این روش سریع و قابل تکرار است [۱۴].

معیارهای تمایزی هماتولوژیک. در تشخیص آزمایشگاهی تالاسمی، مقدار هموگلوبین و تعداد گلبول‌های قرمز از حساسیت کم‌تری برخوردار است و برعکس MCV کم‌تر از ۸۰ و مخصوصاً MCH کم‌تر از ۳۰ از اهمیت شایانی در آزمایش غربال‌گری برخوردار است و موارد منفی کاذب کم‌تری دارد. در الکتروفورز هموگلوبین، شاخص تشخیص بتاتالاسمی مینور، هموگلوبین A_2 بالاتر از ۳/۵٪ است که در ۹۸٪ موارد افزایش یافته است. هموگلوبین F بالاتر از ۱٪ نیز در بیش از ۸۰٪ موارد دیده می‌شود (جدول ۳) [۹]. البته، در تالاسمی ماژور، علائم بسیار شدیدتر و تشخیص بالینی و آزمایشگاهی با سهولت بیش‌تری قابل انجام و تائید است. لازم به ذکر است که نوع موفولوژی گلبول‌های قرمز در تشخیص ممکن است کمک کننده باشد به‌طوری‌که بیش‌ترین موفولوژی غیرطبیعی گلبول‌های قرمز که در تالاسمی دیده می‌شود گلبول‌های قرمز هدف (Target cell) می‌باشد که می‌تواند فاکتوری کمک‌کننده در تشخیص تالاسمی باشد [۱۴].

با توجه به این‌که در تالاسمی‌های آلفا کاهش یا فقدان تولید زنجیره آلفا وجود دارد و زنجیره آلفا نیز در ساختار تمام هموگلوبین‌ها موجود است لذا تولید همه هموگلوبین‌ها در این نوع تالاسمی تحت تاثیر قرار می‌گیرند. هم‌چنین، در تشخیص آزمایشگاهی تالاسمی‌های آلفا یکی از فاکتورهای بسیار مهم تشخیصی به غیر از MCV و MCH، میزان حضور هموگلوبین بارت (رسوب چهار زنجیره گاما است که در نبود زنجیره آلفا صورت می‌گیرد) در خون بند ناف است که با استفاده از روش الکتروفورز هموگلوبین مشخص می‌شود؛ در شرایط طبیعی در خون بند ناف تنها ۰,۵ الی ۱٪ هموگلوبین بارت وجود دارد ولی این مقدار در تالاسمی‌های آلفا بیش‌تر می‌شود و بسته به اینکه چند ژن در تالاسمی آلفا دچار حذف شده باشند مقدار آن متفاوت خواهد بود (جدول ۳) [۱۴].

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]

جدول۲. تشخیص افتراقی کم خونی های میکروسیت هیپوکروم

	A2 level	FEP	serum ferritin	TIBC	Serum iron	RDW
نقص آهن	N	↑	↑	↑	↑	↑
آلفاتالاسمی	N	N	N	N	N	N
بتاتالاسمی	↑	N	N	N	N	N
بیماری مزمن	N	↑	↑	↓	↓	N
سیدروبلاستیک	N	↓	↑	N	↑	↑

RDW=red cell distribution width; TIBC=total iron binding capacity; FEP=free erythrocyte protoporphyrin; N= normal

جدول ۳. ویژگی های بالینی و آزمایشگاهی انواع مختلف تالاسمی آلفا و بتا

	جهش	نوع جهش	ژنوتیپ	فنوتیپ بالینی	یافته آزمایشگاهی
تالاسمی آلفا					
ناقل خاموش	یک الل ژن آلفا	حذف ژنی	$\alpha-/\alpha\alpha$	کاملاً طبیعی	MCV و MCH کاهش خفیف ۲-۱ درصد هموگلوبین بارت در خون بند ناف کاهش خفیف
صفت آلفاتالاسمی (مینور)	دو الل ژن آلفا	حذف ژنی	$\alpha\alpha / --$ $\alpha - /-\alpha$	کم خونی خفیف	MCV و MCH کاهش Hb Bart s' ۱۰-۵ درصددر خون بند ناف
بیماری هموگلوبین H	سه الل ژن آلفا	حذف ژنی	$\alpha-/--$	کم خونی متوسط تا شدید، هیپوکرومی و میکروسیتوز	MCV و MCH کاهش چشمگیر Hb Bart s' ۴۰-۲ درصد در خون بند ناف
هیدروپس فتالیس	چهار الل ژن آلفا	حذف ژنی	$--/--$	جنین مرده	فاقد زنجیره آلفا و دارای ۹۰-۸۰ ٪ Hb Bart s' (γ_4) و مقادیر اندکی گلوبین H (β_4)
تالاسمی بتا					
ناقل خاموش	جهش در یک آلل	نقطه ای	β/β^+	کاملاً طبیعی	هموگلوبین طبیعی MCH, MCV نرمال و گاهی کاهش دارد.
بتاتالاسمی مینور	یک الل ژن بتا	نقطه ای	β/β^0	علائم بالینی واضحی ندارد وممکن است با یک کم خونی میکروسیتوز خیلی خفیف همراه باشد	MCV و MCH کاهش خفیف HbF ۶-۰ درصد؛ Hb A2 ۸-۳. ۵ درصد؛ Hb A ۹۵ درصد
تالاسمی اینترمدیا	دو الل ژن بتا (جهش های متفاوت کارکردی)	نقطه ای	β^+/β^0	رنگ پریدگی، زردی خفیف، بزرگی کبد و طحال و گاهی دفورمیتی اسکلتی، آنیزوسیتویس، هیپوکرومی، تارگت سل، گلبول قرمز هسته دار	A2 ۳ درصد MCV و MCH کاهش HbF ۷۰-۳۰ دصد Hb A ۶۵-۲۵ درصد
تالاسمی ماژور	دو الل ژن بتا	نقطه ای	β^0/β^0	رنگ پریدگی و زردی شدید، بزرگی کبد و طحال و دفورمیتی اسکلتی ، آنیزوسیتویس، هیپوکرومی، تارگت سل، گلبول قرمز هسته دار، وابستگی شدید به تزریق خون	Hb A2 ۳ درصد؛ Hb A ۰ درصد Hb f بیشتر از ۹۵ درصد

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]

اپیدمیولوژی بیماری

تالاسمی تقریباً در تمام اقوام و نژادهای گوناگون گزارش شده است. شیوع بیماری در نواحی مالاریاخیز به ویژه اطراف دریای مدیترانه، نواحی استوائی و مناطق نزدیک استوا در قاره‌های آفریقا و آسیا بیش‌تر است. بطور کلی، تالاسمی با شیوع بالا در کمربند مدیترانه‌ای از خاورمیانه گرفته تا هند و آسیای جنوب شرقی پراکندگی دارد. بالاترین تراکم آلفا تالاسمی در جنوب شرقی آسیا از جمله تایلند و سواحل غرب آفریقا گزارش شده است. ۵۰٪ جمعیت در عربستان سعودی یکی از اشکال خاموش آلفا تالاسمی را دارا هستند. در سیاه پوستان آمریکا آلفا تالاسمی نسبتاً شایع است ولی تظاهر بالینی ندارد [۱۸،۱۷]. در مورد بتا تالاسمی، بیش‌ترین شیوع در ساکنین ایتالیا و یونان دیده شده است. بتا تالاسمی با شیوع کم‌تر، در نواحی غربی و شمال آفریقا، ترکیه، ایران، سوریه، عربستان، هند و پاکستان دیده می‌شود. بتا تالاسمی به طور تک‌گیر و آندمیک در کلیه‌ی نژادهای چینی دیده می‌شود [۱۹،۱۸].

بر اساس آمارها، به طور کلی ۳٪ جمعیت جهان (۱۵۰ میلیون نفر) ناقل جهش‌های تالاسمی‌اند که بیش از ۲ میلیون نفر آن‌ها در ایران زندگی می‌کنند [۲۰]. مطالعات نشان می‌دهد که فراوانی ناقلین در بعضی از مناطق کشور تا ۱۰٪ می‌رسد. هم‌چنین، در شمال و جنوب کشور نسبت به سایر مناطق از شیوع بیش‌تری برخوردار است [۲۱]. با یک حساب ساده و با توجه به آمارهای ذکر شده می‌توان دریافت که احتمال تولد نوزاد مبتلا به تالاسمی در ایران به‌طور متوسط بیش از یک مورد در ۳۰۰ زایمان برآورد می‌شود که تقریباً ۳ برابر بیش‌تر از بالاترین فراوانی در بیماری‌های وراثتی یعنی سندرم داون با شیوع حداکثر ۱/۱۰۰۰ در هر تولد است [۲۲]. با توجه به اهمیت فراوان تالاسمی و نیز میزان بالای آن در کشور ما، مطالعات بسیار زیادی در زمینه‌های مختلف مربوط به این بیماری صورت گرفته است. از جمله این مطالعات می‌توان به بررسی شیوع و نیز بررسی جهش‌های مختلف این بیماری در مناطق مختلف ایران اشاره کرد. در یک دسته‌بندی ما این مطالعات را در سه گروه طبقه‌بندی می‌کنیم؛ گروه نخست، مطالعاتی هستند که جهش‌های ژن بتا گلوبین را در بین بیماران ماژور بررسی کرده و آمار آن را منتشر نموده‌اند. به عنوان نمونه، در یک مطالعه که بر روی ۲۰۲ بیمار خوزستانی مبتلا به تالاسمی بتا انجام شد جهش‌های IVSII-IG>A و IVSI-110G>A به ترتیب با فراوانی ۳/۲۱٪ و ۸/۱۷٪ به عنوان شایع‌ترین جهش‌های مسبب بروز تالاسمی در این منطقه گزارش شدند [۹]. همین‌طور، بررسی جهش‌های ژن بتاگلوبین در ۱۸۵ بیمار کرد کرمانشاه مبتلا به تالاسمی نشان داد که جهش‌های IVSII-I (G>A) و CD8/9 +G به ترتیب با فراوانی ۹/۳۲ و ۵/۱۳٪ از شایع‌ترین جهش‌های ژنی در این منطقه هستند [۲۳].

گروه دوم، آن‌هایی هستند که فراوانی جهش‌ها را در بین افراد و زوج‌های در خطر (مینور) ارائه داده‌اند؛ در یک مطالعه که جهش‌های ژن بتاگلوبین در ۱۱۲ زوج هرمزگانی در خطر انجام شد نشان داد که جهش IVI I-5 (G>C) از بالاترین شیوع برخوردار است. در نهایت گروه سوم، گزارش‌هایی هستند که فراوانی جهش‌ها را در هر بیماران و ناقلین به صورت توامان گزارش کرده‌اند. گروه اخیر، از نظر بررسی‌های آماری چندان ارزشمند نبوده و بنابراین ما این نوع گزارش‌ها را از مطالعه خود خارج کردیم. جدول ۴ انواع مطالعات انجام شده بر روی جهش‌های بتاتالاسمی در جمعیت‌های مختلف ایرانی نشان می‌دهد.

جهش‌های ژن بتاگلوبین. شیوع جهش‌های مسبب تالاسمی در نقاط مختلف دنیا متفاوت است [۲۰،۱۹]. به عنوان مثال، جهش IVSI-110 با فراوانی ۳۲٪ و جهش‌های IVSI-5، FSC8/9 و IVSII-1 به ترتیب با فراوانی ۲۲٪، ۱۹٪، ۱۳٪، در هندوهای آسیایی بیش‌ترین سهم را به خود اختصاص می‌دهند [۲۴،۲۱]. با توجه به تنوع جمعیتی و قومی که در ایران وجود دارد، پراکندگی جهش‌های بتاتالاسمی در نقاط مختلف ایران نیز متفاوت بوده و دانستن این اطلاعات،

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]

برای اقدامات پیشگیرانه حائز اهمیت است [۲۵-۲۹]. بر اساس مطالعات گزارش شده تاکنون بیش از ۱۶۰۰۰ آلل در افراد مبتلای ماژور و مینور تالاسمی بررسی و گزارش شده‌اند. جهش‌های متفاوتی در شهرهای مختلف شمالی و جنوبی و جمعیت‌های مختلف ایران شایع هستند (جداول ۴ و ۵). پنج جهش شایع جمعیت ایران به طور کلی عبارتند از IVS I-5(G>C)، IVS II-1(G>A)، IVS I-FSC36/37(-T) (G>A)110 و FSC 8/9(+G). این پنج جهش تقریباً ۷۰٪ کل جهش‌ها را تشکیل می‌دهند. البته، باید توجه داشت که هر کدام از این جهش‌ها در جمعیت‌های خاصی شایع هستند. یک استثنا جهش IVS II-1 (G>A) است که در سراسر کشور شایع است نظیر جهش ۳۵ delG در ژن GJB2 که در ناشنوایان غیر سندرومی بسیاری از جمعیت‌های جهان و از جمله در بیش‌تر قسمت‌های کشور ما شایع است [۳۰،۳۱]. یا همین‌طور جهش p.F508del در ژنCFTR در بیماران فیبروز کیستیک در جهان و ایران [۳۲-۳۵]. بنابراین، پیشنهاد می‌شود در مطالعات بررسی جهش در استان‌ها و جمعیت‌های مختلف، با توجه به جدول ۵ ابتدا جهش‌های شایع جمعیت مورد نظر بررسی گردند و در صورتی که این جهش‌ها در افراد مورد مطالعه وجود نداشت به بررسی جهش‌های دیگر پرداخته شود تا از اتلاف هزینه جلوگیری گردد.

تا کنون، نتایج مطالعات بر روی بیش از ۲۰۰۰ فرد مبتلا (ماژور) در استان‌های مختلف کشور گزارش شده است (جداول ۴ و ۵). همین‌طور، بیش از ۱۱۵۰۰ فرد مشکوک به ناقل بودن بتاتالاسمی از نظر جهش‌های ژنی بررسی و گزارش شده‌اند. البته، جهش‌های ژنی در حدود ۹۰۰ مورد نمونه تشخیص پیش از زایمان نیز ارائه گردیده است. بیش‌ترین افراد مبتلا از استان مازندران (۲۳۶ فرد ماژور تالاسمی) است و شایع‌ترین جهش‌های این استان نیز به ترتیب عبارتند از IVS II-1 (G>A)، CD30 (G>C)، FSC8 (-AA)، FSC22-24(-AAGTTGG) و IVS I-5 (G>C). این جهش‌ها در مجموع، بیش از ۸۰٪ جهش‌های مسبب تالاسمی در بین بیماران استان را شامل می‌شوند. هم‌چنین، بیش‌ترین افراد ناقل از استان سیستان و بلوچستان و استان خوزستان گزارش شده‌اند. در زاهدان جهش IVS I-5 (G>C) به تنهایی با داشتن فراوانی ۷۷٪ از کل جهش‌ها در صدر جهش‌ها قرار دارد. البته، در این استان الگوی پراکندگی جهش‌ها در بیماری‌های دیگر نیز از بقیه جمعیت‌های ایران متفاوت است به عنوان نمونه، فراوانی جهش‌های GJB2 در زاهدان و کرمان نسبت به بقیه جمعیت‌های کشور کم‌تر بوده و حتی نوع جهش‌های شایع، متفاوت است [۳۱] که در مورد جهش‌های گلوبین بتا نیز این قضیه صدق می‌کند. در خوزستان نیز، جهش‌های IVS II-1 (G>A)، FSC36/37 (-T)، IVS I-110 (G>A)، IVS I-5 (G>C)، FSC8 (-AA) و IVS I-6 (T>C) در حدود ۶۰٪ جهش‌ها هستند. جدول ۵ راهنمای خوبی برای مطالعات مربوط به بررسی جهش‌ها در استان‌های مختلف کشور فراهم می‌آورد.

در مجموع، بیش از ۹۰ جهش در جمعیت‌های ایرانی گزارش شده‌اند که در حدود ۱۵ جهش از بقیه جهش‌ها شایع‌تر می‌باشند. بنابراین شناسایی این جهش‌ها در اولویت قرار دارد. روش‌های تشخیصی مولکولی در مطالعات گزارش شده عبارتند از ARMS-PCR، PCR-RFLP، Reverse dot blot hybridization و Sequencing. تقریباً در تمام مطالعات از روش ARMS برای شناسایی جهش‌های نقطه‌ای استفاده شده است. با این روش می‌توان جهش‌های نقطه‌ای را در افراد ناقل و مبتلا شناسایی کرد. در روش ARMS، از سه پرایمر (موتانت، نرمال و مشترک) برای تکثیر منطقه مورد نظر کمک گرفته می‌شود؛ پرایمر موتانت برای تکثیر و شناسایی آلل جهش‌یافته، پرایمر نرمال برای تکثیر آلل سالم و پرایمر مشترک نیز در مقابل این دو پرایمر قرار می‌گیرد. بنابراین، برای هر فرد دو واکنش انجام می‌شود؛ در واکنش اول از پرایمرهای نرمال و مشترک و در واکنش دوم از پرایمرهای موتانت و مشترک استفاده می‌شود. اگر تنها در واکنش اول تکثیر صورت بگیرد یعنی فرد هموزیگوت سالم است اگر تنها در واکنش دوم تکثیر صورت بگیرد یعنی فرد هموزیگوت مبتلاست و در صورتی که در هر دو لوله تکثیر انجام شود یعنی فرد هتروزیگوت است [۳۶،۳۷]. در جدول ۶ پرایمرهای مورد استفاده در مطالعات قبلی برای چند جهش شایع در کشور آمده است.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]

جدول ۴. جهش های شایع در مطالعات منتشر شده

جمعیت	تعداد ناقلین	تعداد مبتلایان	شایعترین جهش	جهش های شایع	تکنیک های استفاده شده	منابع
اصفهان	۲۶۰	۱۱۳	FSC 8/9(+G)	IVS II-1(G>A), FSC 8/9(+G) , FSC36/37(-T), IVS I-1(G>A), IVS I-110(G>A)	RDB, ARMS, sequencing	[38],[39, 40]
بوشهر	۰	۱۰۴	IVS I-25bp	IVSI.108-25 bp, IVS II-1(G>A), IVS I-5(G>C), FSC 8/9(+G), IVS I-1(G>A)	ARMS-PCR	[41]
اهواز	۲۴۰۱	۳۳۳	FSC36/37(-T), IVS-II-I (G>A)	IVS II-1(G>A), FSC36/37(-T), IVS I-110(G>A), IVS I-5(G>C), FSC8(-AA)	RDB; ARMS-PCR, RFLP, sequencing	[40, 42-47]
بختیاری		۱۳۰	FSC36/37 (–T)	FSC36/37(-T), IVS II-1(G>A), IVS II-745(C>G) + 5'UTR +20(C>T), IVS I-110(G>A), -28A>C	ARMS, sequencing	[۴۵]
گیلان	۲۰۸		IVS-II-I (G>A)	IVS II-1(G>A), CD30(G>C), FSC 8/9(+G)	RDB, ARMS, sequencing	[48]
مازندران	۲۱۲۵	۲۳۶	IVS-II-I (G>A)	IVS II-1(G>A), CD30(G>C), FSC 8/9(+G), FSC8(-AA), FSC22-24(-AAGTTGG)	RDB, ARMS, RFLP, sequencing	[48-52]
گلستان	۱۲	۰	IVS-II-I (G>A)	IVS II-1(G>A)	RDB, ARMS, sequencing	[48]
ارومیه، تبریز و اردبیل	۰	۲۱۷	IVS-II-I (G>A), FSC8/9, IVSI-110	IVS I-110(G>A), FSC 8/9(+G), IVS II-1(G>A), IVS I-1(G>A)	ARMS, sequencing	[53, 54]
سنندج	۶۶	۳۳	IVS-II-1 (G>A)	IVS II-1(G>A), FSC5(-CT), FSC 8/9(+G), IVS I-1(G>A)	RDB, ARMS,	[55, 56]
کرد (کردستان-ارومیه)	۰	۶۰	IVS-II-1 (G>A)	IVS II-1(G>A), FSC 8/9(+G), IVS I-1(G>A), FSC8(-AA), FSC5(-CT)	ARMS-PCR, sequencing	[57]
کردکرمانشاه	۲۰۱	۱۸۵	IVS-II-I (G>A)	IVS II-1(G>A), FSC36/37(-T), FSC 8/9(+G), IVS I-110(G>A)	ARMS, RFLP, sequencing	[23, 58]
لرستان	۰	۶۵	FSC 36/37 (–T)	IVS II-1(G>A), FSC36/37(-T), FSC 8/9(+G), IVS I-110(G>A)	ARMS-PCR	[59]
مشهد	۴۲	۰	IVSI-5 (G>C)	IVSI-5 (G>C)	ARMS-PCR, sequencing	[60]
خراسان جنوبی	۱۳۲	۰	IVS-I-5 (G>C)	IVSI-5 (G>C), FSC44(-C),	ARMS-PCR, sequencing	[61]
زاهدان	۴۳۲۰	۰	IVS 1-5(G>C)	IVSI-5 (G>C), FSC 8/9(+G), IVS II-1(G>A), CD15(TGG-TGA)	ARMS, RFLP, sequencing	[40, 62-65]
کرمان	۲۶۶	۰	IVSI-5(G> C)	IVS I-5(G>C), IVS II-1(G>A), FSC 8/9(+G), IVS I-6 (T>C	RDB, ARMS-PCR, sequencing	[66]
قزوین	۰	۲۰۵	IVS-II-I (G>A)	IVS II-1(G>A), IVS I-110(G>A), IVS I-5(G>C), FSC 8/9(+G), FSC36/37(-T)	ARMS, Real time PCR-HRM, sequencing	[29, 67, 68]
تهران	۱۱۷۶	۳۸	IVS-II-1 (G>A)	IVS II-1(G>A), FSC 8/9(+G), IVS I-5(G>C), FSC36/37(-T), IVS I-110(G>A)	ARMS-PCR, sequencing	[69, 70]
هرمزگان	۲۲۴	۰	IVS I-5 (G>C)	IVS I-5(G>C), IVS II-1(G>A), FSC 8/9(+G, CD30(G>C)	RDB, PCR	[71]
فارس	۴۴۱	۱۳۷	IVS II-1 (G>A)	IVS II-1(G>A), IVS I-1(G>A), IVS I-110(G>A), IVS I-5(G>C), FSC 8/9(+G)	RDB, DGGE, RFLP, ARMS, sequencing	[40, 72-74]
زنجان	۵۱	۲۷	IVS I-110	IVS I-110(G>A), IVS II-1(G>A), IVS I-1(G>A), FSC36/37(-T), FSC 8/9(+G)	ARMS	[۷۵]
ایران	۰	۱۲۰	IVS-II-1 (G>A); IVS I-130 (G>C)	IVS-II-1 (G>A); IVS I-5 (G>C)	ARMS, RDB, DGGE, sequencing	[76, 77]
	۱۱۹۲۵	۲۰۰۳				

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]

جدول ۵. نوع و تعداد کل جهش های ارائه شده بر روی بیماران ایرانی (IVS=Interval Sequence, FSC=Frameshift, CD=Codon)

نام جهش	ایران	ارومیه، تبریز و اردبیل	زنجان	کرد (کردستان- ارومیه)	کردستان	کرمانشاه	لرستان	خوزستان	بوشهر	بختیاری	فارس	هرمزگان	کرمان	زاهدان	خراسان جنوبی	مشهد	گلستان	مازندران	گیلان	قزوین	تهران	اصفهان	جمع
IVS I-5(G>C)	۱	۹	۴	۴	۲	۱۰	۶	۱۵۷ (۴,۹)	۵۹ (۱۰,۳)	۴	۴۲ (۷,۵)	۱۵۹ (۷۰,۹۸)	۱۷۶ (۶۶,۲)	۳۵۲۳ (۷۷,۳)	۶۱ (۴۷,۳)	۱۷ (۳۸,۶)		۷۵ (۳,۱)		۴۳ (۱۰,۵)	۱۰۴ (۸,۵)	۴۸	۴۵۰۶ (۲۷,۳)
IVS II-1(G>A)	۴۸	۷۰ (۱۹,۶)	۱۴ (۱۳,۳)	۴۲ (۳۴,۷)	۴۲ (۲۵,۲)	۲۱۴ (۳۶,۸)	۳۶	۶۳۲ (۱۹,۸)	۶۴ (۱۱,۲)	۵۰ (۱۹,۲)	۱۹۲ (۳۴,۴)	۲۷ (۱۲,۰۵)	۱۶ (۶)	۱۱۱ (۲,۴۵)	۴	۵	۴	۱۵۵۰ (۶۳,۶)	۱۰۹ (۵۲,۴)	۱۴۸ (۳۶)	۵۲۷ (۴۲,۹۸)	۱۶۳ (۲۱,۱)	۴۰۶۸ (۲۴,۶۵)
FSC36/37(-T)	۳	۴	۷ (۶,۷)	۵	۲	۳۲ (۵,۵)	۴۴	۵۷۲ (۱۷,۹)		۵۹ (۲۲,۷)	۲۴		۳	۲۶		۲	۰	۶	۲	۲۰ (۴,۹)	۸۶ (۷)	۸۰ (۱۰,۳۵)	۹۷۷ (۵,۹۲)
IVS I-110(G>A)	۳	۷۶ (۲۱,۲)	۳۱ (۲۹,۵)	۷	۲	۴۷ (۸,۱)	۱۵	۴۱۱ (۱۲,۹)	۱۲	۲۲ (۸,۵)	۴۶ (۸,۲)	۵	۵	۱		۲	۱	۲۷	۶	۸۱ (۱۹,۷)	۷۱ (۵,۸)	۶۱ (۷,۸۹)	۹۳۲ (۵,۶۵)
FSC 8/9(+G)		۷۶ (۲۱,۲)	۷ (۶,۷)	۱۹ (۱۵,۷)	۱۸ (۱۰,۷)	۹۲ (۱۵,۸)	۱۴	۷۳	۳۷ (۶,۵)		۴۰ (۷,۲)	۷ (۳,۱)	۱۳ (۴,۹)	۱۷۹ (۳,۹۳)	۶	۲	۲	۲۷	۱۶ (۷,۷)	۳۳ (۸)	۱۰۵ (۸,۶)	۱۴۳ (۱۸,۵)	۹۰۹ (۵,۵۱)
IVS I-1(G>A)	۵	۲۵ (۶,۹۸)	۱۳ (۱۲,۴)	۱۲ (۹,۹)	۱۶ (۹,۶)	۲۴		۱۱۱	۱۹ (۳,۳)	۵	۷۸ (۱۳,۹۸)		۱	۳۱			۰	۲۱	۱	۱۰	۴۳	۶۴ (۸,۲۸)	۴۷۹
FSC8(-AA)	۳	۱۶		۸ (۶,۶)	۸	۲۲		۱۱۸ (۳,۷)		۱۶	۱۰	۲	۴			۱	۲	۱۱۵ (۴,۷)	۳	۱	۲۰	۳۹	۳۸۸
IVSI.108-25 bp		۲				۱۲	۱	۱۰۱	۱۰۹ (۱۹,۱)	۸	۱۴	۵	۲	۲۶	۱		۰	۲۳	۳	۰	۳۶	۱۵	۳۵۸
CD30(G>C)			۱					۱۳	۷		۳	۷ (۳,۱)	۴	۶			۲	۱۶۷ (۶,۸)	۱۷ (۸,۲)	۱۷	۷۰		۳۱۴
FSC44(-C)		۱۸		۴	۶	۱۶	۱	۷۰		۶	۲۰	۱	۵	۲۱	۳۳ (۲۵,۶)			۱۱		۱۱	۴۰	۲۰	۲۸۳
IVS I-6 (T>C)	۸	۸	۳	۴	۲	۲۵		۱۱۷ (۳,۷)	۳		۴	۴	۹ (۳,۴)	۷			۰	۶	۰	۱۰	۳۳	۱۳	۲۵۶
CD39(C>T)				۲	۶	۱۵		۷۶	۷	۴	۱۸	۳	۴	۲۷				۱۳		۲	۲۲	۲۰	۲۱۹
FSC5(-CT)	۱	۱۴	۶	۸ (۶,۶)	۲۶ (۱۵,۶)	۲	۱	۹۵		۴	۴	۳		۳۱			۰	۱۲	۲		۱		۲۱۰

[Downloaded from kcomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]

CD15(TGG-TGA)	۳	۷		۲		۲۳		۱۳			۲			۱۰۸ (۲,۳۷)	۵	۱		۲		۲	۱۹		۱۸۷
IVS II-745, G->C		۲				۹	۲	۵۴	۷		۵			۲۲			۰	۳۴	۲	۲	۲۱	۹	۱۶۹
FSC22-24(-AAGTTGG)	۵					۴		۲۰		۵		۱					۰	۱۰۷ (۴,۴)	۶		۱	۹	۱۵۸
-88 (C>A)	۴							۳۸		۱۵	۵			۵۷	۷	۱	۰	۱	۱		۱		۱۳۰
-28A>C	۴	۲	۱					۴۱		۲۷ (۱۰,۴)							۰	۶	۰			۲	۸۳
FSC82/83(–G)	۹					۸		۵۰										۱			۱	۷	۷۶
HbS								۶۴						۱						۲			۶۷
CD22(G>T)						۱		۵										۳۵			۲۲		۶۳
IVS II-745 (C>G)+5'UTR +20(C>T)								۷		۳۰ (۱۱,۵)	۱			۷									۴۵
IVS I-130(G>C)	۱۱							۱۰										۱۹		۲			۴۲
IVS I- del 17 nt.								۲۶									۱	۵	۳				۳۵
C)–FSC5 (								۲۰	۵			۲		۲				۱		۳			۳۳
IVS II-848 (C>A)		۴						۲۵										۱					۳۰
HbD Punjab(C121)								۴						۲۴	۱								۲۹
FSC16 (-C)	۷	۲												۵	۲			۲				۵	۲۳
-619bp del								۲				۳		۱۸									۲۳
5UTR+20 (C>T)								۲۳															۲۳
IVS I-128(T>G)	۴			۲		۴		۱۰															۲۰
IVSI del 24 nt.								۱۹															۱۹
initCD(T>C)	۱							۱۲		۵													۱۸
25 bp deletion (+252-276)	۳										۱۲											۳	۱۸
-101(C>T)	۲							۱۳							۲								۱۷
IVS I-5 (G>A)		۱۱						۲													۳		۱۶
–30 (T>A)	۴							۳				۱					۰	۰	۲	۴		۲	۱۶
CD15(−T)												۷		۸									۱۵
IVS I-2 (T>G)								۵									۰	۰	۸			۱	۱۴

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]

HbC																				۱۴
CD 8+G																				۱۳
FSC25-26 (+T)	۴	۲	۱																	۱۳
IVS II-2,3 (+11/-2)	۲																			۱۲
FSC41/42 (–TCTT)	۴																			۱۲
HbE (C26)																				۱۱
Cap-site+1 (A>C)	۱		۱																	۹
FSC41-42(-CTTT)																				۸
FSC37/38/39, _7 nt																				۶
+22G>A (5’UTR)	۱																			۶
IVS I-109 (–T)																				۵
CD17(A>T)																				۵
CD29(C>T)			۲																	۵
FSC54(–T)																				۵
CD6 (A>T)																				۴
IVS I-1 (G>T)	۱																			۴
CD15(TGG-TAG)	۱																			۴
FSC45 (–T)																				۴
FSC88 (+T)																				۴
FSC 6 (–A)																				۳
IVS II-654 (C>T)	۱																			۳
CD37(G>A)																				۳
IVS I-108 (T>C)																				۲
IVS I -116																				۲
IVS II-850 (G>T)	۲																			۲
CD24(–G)																				۲
CD31 (–C)																				۲

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]

CD50 (A>C)														۲							۲
CD129(C>T)									۲												۲
FSC80/81 (–C)									۲												۲
Hb Monroe																		۲			۲
-87 (C>G)	۱																				۱
-80														۱							۱
–71 (C>T)	۱																				۱
-56(G>C)														۱							۱
–41 (A>C)																			۱		۱
–32 (C>A)																			۱		۱
-26A>C	۱																				۱
IVS I-2 (T>C)	۱																				۱
T)+CD9/10(													۱								۱
CD24/25 (-GGT)	۱																				۱
FSC41 (–C)														۱							۱
CD42														۱							۱
FSC42/43 (+G)	۱																				۱
FSC 47 (+A)																			۱		۱
CD 74/75																		۱			۱
CD78 (C>G)														۱							۱
FSC84/85 (+C)														۱							۱
FSC94 (+T)														۱							۱
CD95(A>T)	۱																				۱
CD123(C>A)														۱							۱
CD127(G>A)												۱									۱
unknown	۲۲	۱۰	۱۴		۳۷	۷	۱۰	۱۲۰	۲۴۳		۳۶		۹	۲۹۲		۳	۰	۱۵۱	۲۳	۱۴	۱۰۴۷
Total	۱۷۵	۳۵۸	۱۰۵	۱۲۱	۱۶۷	۵۸۱	۱۳۰	۳۱۹۱	۵۷۲	۲۶۰	۵۵۸	۲۲۴	۲۶۶	۴۵۵۷	۱۲۹	۴۴	۱۲	۲۴۳۷	۲۰۸	۴۱۱	۱۶۵۰۵

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]

درمان

درمان سنتی: مبتلایان ماژور تالاسمی به علت ابتلا به کم‌خونی شدید نیازمند دریافت مکرر خون می‌باشند. دریافت مکرر و طولانی‌مدت خون در این بیماران با انباشته شدن و تجمع آهن در بافت‌های مختلف بدن و از جمله قلب و کبد همراه است که علت شایع مرگ و میر در این بیماران است. در نتیجه، در بیماران مبتلا به تالاسمی در کنار دریافت خون از داروهای شلاتورکننده آهن مثل دفروکسامین و دفریپرون (Deferiprone (L-1)) نیز استفاده می‌شود. جدیدترین شلاتورکننده آهن دیفرازیروکس (deferasirox) است که موجب حذف آهن از طریق مدفوع می‌شود [۹].

درمان‌های نوین: در درمان‌های جدید به طور ریشه‌ای‌تر به موضوع درمان پرداخته شده است. همان‌طور که ذکر شد در دوران مختلف تکوین ساختارهای متفاوت هموگلوبین پدید می‌آید. در هر مرحله، ژن‌های متفاوتی از خوشه‌های ژنی گلوبین بیان می‌گردد. اگر ژن بتا جهش داشته باشد می‌توان بیان دیگر ژن‌های این خوشه ژنی را القاء کرد؛ در یکی از این روش‌های درمانی اخیر با استفاده از داروهای خاص (از جمله هیدروکسی اوره، ۵- آزاستیدین، فنیل بوتیرات و بوسولفان) بیان ژن گلوبین گاما افزایش دادند [۷۹،۷۸]. زنجیره‌های گاما گلوبین با زنجیره‌های اضافی آلفا ترکیب شده و از رسوب آن‌ها در گلبول‌های قرمز و در نتیجه لیز گلبول‌های قرمز جلوگیری می‌کند. از طرف دیگر، ترکیب زنجیره گاما با زنجیره‌های آلفا، هموگلوبین F را پدید می‌آورد [۷۹،۷۸،۹].

دانشمندان همواره به دنبال روش‌های درمان قطعی بوده‌اند؛ امروزه با استفاده از پیوند سلول‌های بنیادی در بیماران مبتلا به تالاسمی در مواردی درمان به طور قطعی صورت می‌گیرد. در این روش سلول‌های بنیادی از خون بند ناف و یا از مغز استخوان اهداءکنندگان سازگار گرفته شده و به بیماران پیوند داده می‌شود، البته، با توجه به این‌که این روش درمانی ممکن است با عوارضی مثل واکنش پیوند علیه میزبان (GVHD) و دفع پیوند همراه باشد، لذا روش‌های درمانی جدیدتری از جمله استفاده از سلول‌های بنیادی القایی (induced Pluripotent Stem cell, iPS) و ژن درمانی نیز مطرح است. در روش اخیر، ژن معیوب توسط ژن سالم جایگزین می‌شود [۸۰،۹].

پیشگیری

در کنار درمان و رسیدگی به مشکلات و معضلات افراد مبتلا، یکی از ضرورت‌های نظام سلامت کشور ما، پیشگیری از زاد و ولد کودکان مبتلا به تالاسمی است. در صورتی که والدین، برای جهش‌های ژن بتا گلوبین حامل و سالم باشند خطر داشتن فرزند مبتلا برای این زوج، بر اساس الگوی وراثتی اتوزومی مغلوب، برابر ۲۵٪ یا خطر ۱ در ۴ است. در مورد خانواده مذکور، ابتدا جهش والدین مشخص می‌گردد و سپس، در حین بارداری به کمک روش‌های تشخیص پیش از زایمان (در هفته‌های ۱۰-۱۲ و ۱۴-۱۶) وجود جهش در جنین بررسی می‌گردد. در ایران، از سال ۱۳۷۶ برنامه‌ی کشوری پیشگیری از بروز تالاسمی آغاز شد. البته، در حدود ۵ سال پیش از آن، این برنامه به‌صورت آزمایشی در برخی استان‌های کشور اجرا شده بود. با این وجود، شبکه‌ی آزمایشگاه‌های تشخیص ژنتیک تالاسمی از سال ۱۳۷۸ تشکیل گردید. استراتژی‌های متعدد و مکملی در کشور برای کاهش فراوانی تالاسمی صورت گرفته است (جدول ۷). بر اساس دستورالعمل برنامه‌ی کشوری پیشگیری از بروز بتاتالاسمی ماژور تنظیمی توسط معاونت بهداشتی وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، تمام استراتژی‌های برنامه مبتنی بر ۶ محور عملیاتی هستند: آموزش، آزمایش‌های غربالگری، آزمایش تشخیص ژنتیک، مشاوره‌ی ژنتیک،

بحث و نتیجه‌گیری

جهش در هر کدام از ژن‌های کدکننده گلوبین آلفا و بتا می‌تواند سبب بروز تالاسمی گردد. الگوی وراثتی بیماری به صورت اتوزومی مغلوب است. بنابراین، در ازدواج‌های خویشاوندی خطر هموزیگوت شدن جهش‌ها و در نتیجه بروز بیماری افزایش پیدا می‌کند. در ایران، سال‌هاست که برنامه

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]

شناسایی زوج‌های در خطر اجرا می‌شود. پیشنهاد می‌شود این کار در سنین پایین‌تر انجام گیرد و به عنوان کارت سلامت تالاسمی در اختیار افراد قرار گیرد. در مبتلایان ماژور علائم کم‌خونی شدید نیاز به دریافت مکرر خون دارد که این نیز خود مشکلاتی را فراهم می‌آورد. درمان‌های قطعی نیز هنوز فراگیر نشده است. در نتیجه، پیشگیری از بروز موارد جدید بهترین راه کنترل این بیماری است. در کشور ما، شبکه‌ی آزمایشگاه‌های تشخیص ژنتیک تالاسمی برای انجام آزمایشات مربوطه تجهیز شده‌اند. با توجه به این‌که تالاسمی یک مشکل عمده سلامت در هزاره جدید محسوب می‌شود توجه سیاست‌گذاران بهداشتی را به خود جلب کرده است. بهبود شرایط فرهنگی، اجتماعی و اقتصادی در بسیاری از کشورهای در حال توسعه در پیشگیری از بروز بیماری کمک‌کننده بوده است. به عنوان نمونه، آموزش همگانی، مشاوره ژنتیک و مراقبت‌های دوران پیش و حین بارداری می‌تواند در کنترل بیماری نقش بسزایی داشته باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان از زحمات آقایان محمدرضا منصوری، علی ایدی و حسن بوستانی در تهیه این مقاله تشکر و قدردانی می‌نمایند.

منابع

[1] Liu JZ, Gao QS, Jiang Z, Liang CC, Yang KG, Wu GY, et al. Studies of beta-thalassemia mutations in families living in three provinces in southern China. Hemoglobin 1989; 13: 585-595.

[2] Rachmilewitz EA, Giardina PJ. How I treat thalassemia. Blood 2011; 118: 3479-3488.

[3] Wheatherall D, Clegg J. The thalassemia syndromes. 4th ed Oxford, England: Blackwell Science Ltd, 2001.

[4] Weatherall D, Clegg J, Higgs D, Wood W. The hemoglobinopathies. In: Scriver CR, Beaudet Al, Sly WS, Valle D, Vogelstein B, editors. The metabolic and molecular bases of inherited disease (OMMBID). Chapter 101. . New York, NY: McGraw-Hill 2002.

[5] Farhud DD. Investigation of prevalence of beta thalassemia in Iranian proviances. Iran J Public Health 1997; 26: 1-6.

[6] Weatherall DJ. Genetic variation and susceptibility to infection: the red cell and malaria. Br J Haematol 2008; 141: 276-286.

[7] Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. Blood 2010; 115: 4331-4336.

[8] Giardina P, Forget B. Thalassemia syndromes. In: Hoffman R Benz E, shattil S , et al , eds. Hematology. Basic Principles and practice (5thed). Philadelphia, PA. Churchill civing stone 2008: 535 -563.

[9] Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. Genet Med 2010; 12: 61-76.

[10] Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. N Engl J Med 2005; 353: 1135-1146.

[11] Ackers GK, Doyle ML, Myers D, Daugherty MA. Molecular code for cooperativity in hemoglobin. Science 1992; 255: 54-63.

[12] Kalpravidh RW, Siritanaratkul N, Insain P, Charoensakdi R, Panichkul N, Hatairaktham S, et al. Improvement in oxidative stress and antioxidant parameters in beta-thalassemia/Hb E patients treated with curcuminoids. Clin Biochem 2010; 43: 424-429.

[13] Lo L, Singer ST. Thalassemia: current approach to an old disease. Pediatr Clin North Am 2002; 49: 1165-1191.

[14] McPherson R, Pincus M. Henry's clinical diagnosis and management by laboratory methods: Expert Consult. 22 edition. Saunders 2011: 1568.

[15] Nathan D, Stuart H. Hematology of infancy and childhood, 8th edition. B Saunders Company 1998: 843-51.

[16] Siegenthaler W. Differential Diagnosis in Internal Medicine: From Symptom to Diagnosis; 1st edition. Thieme Med Publishers 2007; 1140: 400-406.

[17] Labie D, Elion J. Sequence polymorphisms of potential functional relevance in the β-Globin gene locus. Hemoglobin 1996; 20: 85-101.

[18] Ballas SK, Cai SP, Gabuzda T, Chehab FF. Molecular basis of asymptomatic beta-thalassemia major in an African American individual. Am J Med Genet 1997; 69: 196-199.

[19] Mahmodi F, Zeinali S, Merat A, Delmaghni S, K Mostavafi pour K, Ghaddam Z. The molecular basis of B-thalassemia mutation in fars province iran. Iranian J Med Sci 2002; 21: 99-103.

[20] Das S, Talukder G. B globin gene and related disease: A review. Intern J Human Genet 2002; 2: 139-152.

[21] Yavarian M, Harteveld CL, Batelaan D, Bernini LF, Giordano PC. Molecular spectrum of beta-thalassemia in the Iranian Province of Hormozgan. Hemoglobin 2001; 25: 35-43.

[22] Centre-for-Epidemiology-and-Research. New South Wales Mothers and Babies 2006. SW Public Health Bull (2007) 2007; 18: 19-20.

[23] Rahimi Z, Muniz A, Parsian A. Detection of responsible mutations for beta-thalassemia in the Kermanshah Province of Iran using PCR-based techniques. Mol Biol Rep 2010; 37: 149-154.

[24] Thein SL. Beta-thalassaemia. Baillieres Clin Haematol 1998; 11: 91-126.

[25] Galedari H, Babaahmadi M, Andashti B, Pedram M, Zandian KH. Mutation frequency of β-Globin Gene among β-thalassemia majorpatients referred to the Shafa hospital of Ahvaz. Med J Sci 2009; 7: 495-502.

[26] Moreno I, Bolufer P, Perez ML, Barragan E, Sanz MA. Rapid detection of the major Mediterranean beta-thalassaemia mutations by real-time polymerase chain reaction using fluorophore-labelled hybridization probes. Br J Haematol 2002; 119: 554-557.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]

gene in an ethnic group in iran. Iran Red Crescent Med J 2011; 13: 356-358.

[46] Mohamadi Asl J, Samarbaf Zadeh A, Makvandi M, Zandia K, Pedram M. A report on prevalence of β–thalassemia gene mutations in thalassemia patients from Khuzestan province. J Med Sci 2007; 6: 395-403.

[47] Hosseini H, Jalali Far M, Saki N, Galehdari H, Nasir shalal M, Saki A. Study of Beta-Globin Chain Mutations in Patients with Beta Thalassemia Trait among Different Racial Groups in Khouzestan Province. Genetics in the 3rd Millennium 2013; 10: 2868-2873.

[48] Derakhshandeh-Peykar P, Akhavan-Niaki H, Tamaddoni A, Ghawidel-Parsa S, Naieni K, Rahmani M, et al. Distribution of beta-thalassemia mutations in the northern provinces of Iran. Hemoglobin 2007; 31: 351-356.

[49] Modjtahed Zadeh F. Beta Thalassemia gene mutations in Thalassemic patients referred to Boo Ali Sina hospital of Sari the year 1373. J Mazanderan Univ Med Sci 1999; 22-23: 37-42. (Persian).

[50] Hashemi Soteh M, Akhavan Niaki H, Kowsarian M, Aliasgharian A, Banihashemi A. Frequency of Beta-globin gene mutations in beta-thalassemia patients from east of Mazandaran. J Mazandaran Univ Med Sci 2008; 18: 17-25. (Persian).

[51] Akhavan-Niaki H, Derakhshandeh-Peykar P, Banihashemi A, Mostafazadeh A, Asghari B, Ahmadifard MR, et al. A comprehensive molecular characterization of beta thalassemia in a highly heterogeneous population. Blood Cells Mol Dis 2011; 47: 29-32.

[52] Valizadeh F. Frequency of beta-globin gene mutations in beta-carrier couples in Babolsar, Iran, 2001-2011. J Mazandaran Univ Med Sci 2014; 23: 17-23. (Persian).

[53] Hossainpour-Faizi M, Hossainpour A, Asgharzadeh M, Aminbakhsh M, Azarfam P, Pouladi N. Common B- thalassaemia mutations in northwestern Iran. J Shahid Sadoughi Univ Med Sci 2005; 12: 39-44. (Persian).

[54] Hosseinpour Feizi MA, Hosseinpour Feizi AA, Pouladi N, Haghi M, P. A. Molecular spectrum of beta-thalassemia mutations in Northwestern Iran. Hemoglobin 2008; 32: 255-261.

[55] Yousefi M. Beta thalassemia trait in sanandaj. Sci J Kurdestan Univ Med Sci 1997; 4: 11-13.

[56] Fathollah-pour A, Naghshi-Zadeien R. Common mutations of Beta thalassemia in Sanandaj city. Sci J Kurdestan Univ Med Sci 2004; 7: 21-26.

[57] Haghi M, Khorshidi S, Hosseinpour Feizi MA, Pouladi N, Hosseinpour Feizi AA. Beta-Thalassemia mutations in the Iranian Kurdish population of Kurdistan and West Azerbaijan provinces. Hemoglobin 2009; 33: 109-114.

[58] Mehrabi M, Alibakhshi R, Fathollahi S, Farshchi MR. The spectrum of beta-thalassemia mutations in Kermanshah Province in West Iran and its association with hematological parameters. Hemoglobin 2013; 37: 544-552.

[59] Kiani AA, Mortazavi Y, Zeinali S, Shirkhani Y. The molecular analysis of beta-thalassemia mutations in Lorestan Province, Iran. Hemoglobin 2007; 31: 343-349.

[60] Hamzehloei T, Mohajer Tehran F. The spectrum of mutations in 100 thalassemic carriers referred to Ghaem hospital of Mashhad. Iran J Pediatr Hematol Oncol 2012; 2: 49-53. (Persian).

[61] Miri-Moghaddam E, Zadeh-Vakili A. Profile of β-thalassemia and its prenatal diagnosis in Khorasan-e-Jonobi Province, Iran. Hemoglobin 2012; 36: 456-463.

[62] Miri Moghadam E, Taroovi Nejad M, Eshghi P, Zeinali S, F. S. Molecular Basis and prenatal diagnosis of B- Thalassemia in Southeast if Iran. J Mazandaran Univ Med Sci 2005; 15: 105-111.

[27] Old JM, Ludlam CA. Antenatal diagnosis. Baillieres Clin Haematol 1991; 4: 391-428.

[28] Benito A, Villegas A, Perez cano R, Bernal R. B–thalassemia In south west spain. British J Heamatol 1996; 92: 336-380.

[29] Tafazoli M, Nourmohammadi I, Zaker F, Kheradmankia S. Survey of prevalence of beta-globin gene mutations of beta thalassemia in province of Ghazven. Koomesh 2005; 4: 255-258. (Persian).

[30] Mahdieh N, Rabbani B. Statistical study of 35delG mutation of GJB2 gene: a meta-analysis of carrier frequency. Int J Audiol 2009; 48: 363-370.

[31] Mahdieh N, Rabbani B, Wiley S, Akbari MT, Zeinali S. Genetic causes of nonsyndromic hearing loss in Iran in comparison with other populations. J Hum Genet 2010; 55: 639-648.

[32] Rabbani B, Mahdieh N, Ashtiani MT, Larijani B, Akbari MT, New M, et al. Mutation analysis of the CYP21A2 gene in the Iranian population. Genet Test Mol Biomarkers 2012; 16: 82-90.

[33] Rabbani B, Mahdieh N, Haghi Ashtiani MT, Akbari MT, Rabbani A. Molecular Diagnosis of Congenital Adrenal Hyperplasia in Iran: Focusing on CYP21A2 Gene. Iran J Pediatr 2011; 21: 139-150.

[34] Ramazani A, Kahrizi K, Razaghiazar M, Mahdieh N, Koppens P. The frequency of eight common point mutations in CYP21 gene in Iranian patients with congenital adrenal hyperplasia. Iran Biomed J 2008; 12: 49-53.

[35] Havasian M, Panahi J, Mahdieh M. The genetics of cystic fibrosis and distribution of CFTR mutations in Iranian patients. Koomesh 2014; under publication. (Persian).

[36] Newton CR, Graham A, Heptinstall LE, Powell SJ, Summers C, Kalsheker N, et al. Analysis of any point mutation in DNA. The amplification refractory mutation system (ARMS). Nucleic Acids Res 1989; 17: 2503-2516.

[37] Mahdieh N, Rabbani B. An overview of mutation detection methods in genetic disorders. Iran J Pediatr 2013; 23: 375-388.

[38] Derakhshandeh-Peykar P, Hourfar H, Heidari M, Kheirollahi M, Miryounesi M. The spectrum of beta - thalassemia mutations in Isfahan province of Iran. Iranian J Public Health 2008; 37: 106-111.

[39] Salehi R, Fisher CA, Bignell PA, Eslami G, Old JM. Identification of three novel mutations [-41 (A>C), codon 24 (-G), and IVS-I-109 (-T)], in a study of beta-thalassemia alleles in the Isfahan region of Iran. Hemoglobin; 34: 115-120.

[40] Rahim F, Abromand M. Spectrum of ß – Thalassemia mutations in various ethnic regions of Iran. Pakistan J Med Sci 2008; 24: 410-415.

[41] Khodaei H, Zeinali C, Delmaghani S. Molecular studies on Beta-Thalassemia mutations in Bushehr province. Iranian South Med J 2001; 2: 89-93.

[42] Dehghanifard A, Shahjahani M, Galehdari H, Rahim F, Hamid F, Jaseb K, et al. Prenatal diagnosis of different polymorphisms of beta-globin gene in Ahvaz. Int J Hematol Oncol Stem Cell Res 2013; 7: 17-22.

[43] Galedari H, Babaahmadi M, Andashti B, Pedram M, Zandian K. Mutation frequency of β-Globin Gene among β-thalassemia majorpatients referred to the Shafa. Hosp Ahvaz Med J Sci 2009; 7: 495-502.

[44] Galehdari H, Salehi B, Azmoun S, Keikhaei B, Zandan KM, Pedram M. Comprehensive spectrum of the beta-Thalassemia mutations in Khuzestan, southwest Iran. Hemoglobin 2010; 34: 461-468.

[45] Galehdari H, Salehi B, Pedram M, Oraki Kohshour M. High prevalence of rare mutations in the Beta globin

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]

[63] Eshghi P, Zadeh-Vakili A, Rashidi A, Miri-Moghaddam E. An unusually frequent beta-thalassemia mutation in an Iranian Province. Hemoglobin 2008; 32: 387-392.

[64] Miri-Moghaddam E, Zadeh-Vakili A, Rouhani Z, Naderi M, Eshghi P, Khazaei Feizabad A. Molecular basis and prenatal diagnosis of beta-thalassemia among Balouch population in Iran. Prenat Diagn 2011; 31: 788-791.

[65] Miri-Moghaddam E, Zadeh-Vakili A, Nikravesh A, Sistani SS, Naroie-Nejad M. Sistani population: a different spectrum of beta-thalassemia mutations from other ethnic groups of Iran. Hemoglobin 2013; 37: 138-147.

[66] Saleh-Gohari N, Bazrafshani M. Distribution of beta-Globin Gene mutations in thalassemia minor population of Kerman province, Iran. Iranian J Public Health 2010; 39: 69-76.

[67] Sarookhani MR, Ahmadi MH. Rare and unexpected beta thalassemic mutations in Qazvin province of Iran. African J Biotechnol 2010; 9: 95-101.

[68] Marashi SJ, Ataollahi Eshkoor S, Mirinargesi MS, Sarookhani MR, Rahmat AB, PB I. Detection of eight common β-globin gene mutation in thalassemia major patients using real time polymerase chain reaction (PCR)-high resolution melting and EvaGreen™ dye. African J Biotechnol 2012; 11: 448-459.

[69] Arab A, Karimipoor M, Rajabi A, Hamid M, Arjmandi S, Zeinali S. Molecular characterization of beta-thalassemia intermedia: a report from Iran. Mol Biol Rep 2011; 38: 4321-4326.

[70] Behfar M, Ehsani M, Salamati P, Holakouie Naieni K, Jamshidi R, Derakhshandeh-Peykar P. Associations of red blood corpuscle mean volume and hematocrit with severity of beta-globin gene mutations in beta-thalassemia carriers. J School Public Health Inst Public Health Res 2011; 8: 41-49.

[71] Nikuei P, Hadavi V, Rajaei M, Saberi M, Hajizade F, Najmabadi H. Prenatal diagnosis for beta-thalassemia major in the Iranian province of Hormozgan. Hemoglobin 2008; 32: 539-545.

[72] Rahiminejad MS, Zeinali S, Afrasiabi A, Valeshabad AK. beta-Thalassemia mutations found during 1 year of prenatal diagnoses in Fars Province, Iran. Hemoglobin 2011; 35: 331-337.

[73] Bordbar M, Haghpanah S, Afrasiabi A, Dehbozorgian J, Karimi M. Genotype-phenotype correlation related to lipid profile in beta-thalassemia major and intermedia in southern Iran. J Clin Lipidol 2012; 6: 108-113.

[74] Rahimi Z, Akramipour R, Korani S, Nagel RL. Hb D-Punjab [beta 121 (GH4) Glu-->Gln]/beta0-thalassemia [IVSII.1(G-->A)] in two cases from an Iranian family: first report. Am J Hematol 2006; 81: 302-303.

[75] Mortazavi Y, Taheri S, Derakhshandeh J, Zeinali S. Characterization of beta globin Gene mutations in Zanjan province: an introduction to prenatal diagnosis of thalassemia. Sci J Zanjan Univ Med Sci 2008; 16: 1-10.

[76] Najmabadi H, Pourfathollah AA, Neishabury M, Sahebjam F, Krugluger W, Oberkanins C. Rare and unexpected mutations among Iranian beta-thalassemia patients and prenatal samples discovered by reverse-hybridization and DNA sequencing. Haematologica 2002; 87: 1113-1114.

[77] Verma IC, Kleanthous M, Saxena R, Fucharoen S, Winichagoon P, Raizuddin S, et al. Multicenter study of the molecular basis of thalassemia intermedia in different ethnic populations. Hemoglobin 2007; 31: 439-452.

[78] Pace B, Zein S. Understanding mechanisms of gamma-globin gene regulation to develop strategies for pharmacological fetal hemoglobin induction. Dev Dyn 2006; 235: 1727-1737.

[79] Arumugam P, Malik P. Genetic therapy for Beta-thalassemia: from the bench to the bedside. Hematology 2010; 2010: 445-450.

[80] Takahashi K, Tanabe K, Ohnuki M, Narita M, Ichisaka T, Tomoda K, et al. Induction of pluripotent stem cells from adult human fibroblasts by defined factors. Cell 2007; 131: 861-872.

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]

Review Article

An overview on thalassemia: Genetics of beta thalassemia in Iran

Reza Shiri (MSc)[1], Nejat Mahdieh (PhD)[2]
1 - Paramedical Faculty, Ilam University of Medical Sciences, Ilam, Iran
2 - Cardigenetic Research Lab, Rajaei Cardiovascular, Medical and Research Center, Tehran, Iran

(Received: 07 Jun 2104; Accepted: 17 Mar 2015)

Thalassemia, is one of the most common genetic diseases in many countries. There are two common types of thalassemia, alpha and beta. Prevalence of thalassemia-causing mutations is different among various parts of the world and even within different ethnic groups living in our country. In addition to clinical, biochemical and hematologic diagnostic methods, some molecular techniques are used for prenatal diagnosis of thalassemia. On the basis of the present study, the following mutations are common in our country: IVS I-5(G>C), IVS II-1(G>A), FSC36/37(-T), IVS I-110(G>A), FSC 8/9(+G), IVS I-1(G>A), FSC8(-AA), IVSI-25 bp, CD30(G>C) and FSC44(-C). These mutations are about 80% of all mutations. Mutation IVS II-1 (G> A) is common across the country but other mutations may be common among other specific ethnic groups. In this study, those publications related to research over the prevalency of beta thalasemia mutation were studied and analyzed and the common mutations in different provinces of the country are presented. Understanding the molecular mechanism underlying the disease would improve identifying the clinical features of disease and facilitate application of preventing programs and treatment for the disease.

Keywords: Thalassemia, Globin, Iran, Population

⁎ Corresponding author. Tel: 21 23922294
nmahdieh@yahoo.com

[Downloaded from koomeshjournal.semums.ac.ir on 2024-07-03]