

Prevalence of Hemoglobin E in Premarital Screening, Babolsar, Iran (2006-2011)

Farzaneh Valizadeh¹,
Azadeh Deylami²

¹ General Practitioner, Genetic Counselor Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² BSc in Midwifery, Genetic Counselor Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received January 17, 2013 ; Accepted May 19, 2013)

Abstract

Background and purpose: Throughout the world 5.2% of the population is carrier for a main hemoglobin disorder. Mazandaran province in North of Iran is highly influenced by heterozygote advantage resulting in high prevalence of hemoglobinopathies. Hemoglobin E is one of the beta globin variants that can cause severe anemia such as thalassemia major.

Materials and methods: This descriptive study was carried out in 750 individuals (375 female and 375 male) with microcytic hypochromic anemia (MCH<27, MCV<80) attending thalassemia counseling center in Babolsar, during 2006-2011. Hemoglobin electrophoresis and genetic tests were performed to determine the type of α , β or other rare forms of thalassemia.

Results: Among the subjects 297 had high HbA2 and were classified as beta thalassemia minor carriers. There were 403 cases with normal HbA2 and 50 had excessive-Hgb band. In acidic electrophoresis and HPLC 20 people were found with HgbE band. To confirm the diagnosis DNA analysis was performed for 10 cases and Glu26 Lys (HgbE) was confirmed.

Conclusion: This study showed high incidence of hemoglobinopathies in Mazandaran province. Therefore, it is important to evaluate the beta globin variants such as HgbE to prevent more thalassemia major in the region.

Keywords: HgbE, Babolsar, hemoglobinopathies, premarriage individuals

J Mazand Univ Med Sci 2013; 23(101): 11-18 (Persian).

بررسی شیوع هموگلوبین E در متقاضیان ازدواج شهرستان بابلسر سال های ۹۰-۱۳۸۵

فرزانه ولی زاده^۱

آزاده دیلمی^۲

چکیده

سابقه و هدف: ۵/۲ درصد از جمعیت دنیا ناقل یک نقص عمده هموگلوبین هستند. ناحیه ساحلی دریای خزر تحت تأثیر پدیده برتری هتروزیگوتی (Hetrozygote advantage effect) متعاقب شیوع بالای مالاریا، مخزن ناقلین انواع هموگلوبینوپاتی ها می باشد. هموگلوبین E، یکی از واریانت های بتاگلوبین است که نتیجه ازدواج آن ها با بتامینورها ممکن است باعث تولد کودک دچار آنمی شدید مشابه تالاسمی ماژور شود. این مطالعه به منظور تعیین شیوع هموگلوبین E- در متقاضیان ازدواج مراجعه کننده به مرکز مشاوره تالاسمی شهرستان بابلسر طی سال های ۱۳۹۰-۱۳۸۵ انجام شد.

مواد و روش ها: این مطالعه توصیفی مقطعی که روی ۷۵۰ متقاضی ازدواج (۳۷۵ زن و ۳۷۵ مرد) که دچار آنمی هیپوکروم میکروسیت (MCV<80 MCH<27 و یا هر دو) مراجعه کننده به مرکز مشاوره شهرستان های بابلسر می باشد که جهت شناسایی نوع آنمی آلفا، بتا و یا انواع نادرتر از الکتروفورز قلیایی و اسیدی هموگلوبین و آزمایشات تکمیلی ژنتیک بهره گرفته شد.

یافته ها: این مطالعه روی ۷۵۰ نفر از متقاضیان ازدواج که دچار آنمی میکروسیت (MCV<80 MCH<27 و یا هر دو) بودند جهت تعیین نوع آنمی بر اساس هموگلوبین الکتروفورز تقسیم بندی شدند که ۲۹۷ نفر بتا مینور و ۴۰۳ نفر با HgbA2 طبیعی ۵۰ نفر با هموگلوبین باند شناسایی شدند که در هموگلوبین الکتروفورز اسیدی و HPLC ۲۰ نفر (۲/۶ درصد) دارای باند HgbE بودند که ۱۰ نفر جهت تشخیص قطعی DNA analysis انجام دادند که جهش با جا به جایی (Glu26 Lys (HgbE) تأیید شد.

استنتاج: با توجه به شیوع هموگلوبینوپاتی در این منطقه، شناسایی و تفکیک صحیح انواع آن بالاخص واریانت های بتاگلوبین از جمله HgbE که هموگلوبین جدیدی که اخیراً در این منطقه شناسایی شده، جهت پیشگیری از بروز تالاسمی ماژور و تسریع در شناسایی آزمایشات پیش از تولد با اهمیت می باشد.

واژه های کلیدی: HgbE، هموگلوبینوپاتی، متقاضیان ازدواج، بابلسر

مقدمه

گروه تقسیم می شوند: (۱) (G, E, D, S, structural, C) که پلی پتید گلوبین را تغییر می دهند اثری روی تولید کمی آن ندارند (۲) تالاسمی ها که موجب کاهش سنتز

سندرم هموگلوبینوپاتی ها گروهی از آنمی های ارثی هستند که با موتاسیون های متفاوت باعث تولید Hgb غیرطبیعی می شوند (۱، ۲). که بر اساس نوع جهش به سه

f.valizadeh48@yahoo.comE-mail:

مؤلف مسئول: فرزانه ولی زاده- ساری: دانشگاه علوم پزشکی مازندران، مرکز مشاوره ژنتیک معاونت بهداشتی

۱. پزشک عمومی، مرکز مشاوره ژنتیک معاونت بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. کارشناسی مامایی، مرکز مشاوره ژنتیک معاونت بهداشتی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۰/۲۸ تاریخ انجام اصلاحات: ۱۳۹۲/۱/۲۱ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۲/۲۹

گلوبین و عدم تعادل زنجیره‌ها می‌شوند (α - β) تالاسمی‌ها- هموگلوبین لپور (۳) پایدار ماندن ارثی هموگلوبین جنینی (HPHF): گروهی از حالت‌های بالینی خوش خیم که به علت مختل کردن تغییر ساخت گلوبین از گاما به بتا در حول وحوش زمان تولد مورد توجه قرار می‌گیرند (۳). بیماری‌های هموگلوبین یک مشکل عمده بهداشتی در ۷۱ درصد از ۲۲۹ کشور جهان به حساب می‌آید که ۸۹ درصد از تمام تولدهای دنیا را شامل می‌شوند. براساس آمار منتشر شده از طرف سازمان بهداشت جهانی، حداقل ۵/۲ درصد از جمعیت دنیا ناقل یک نقص عمده هموگلوبین هستند و مرگ و میر ناشی از نقص‌های هموگلوبین ۳/۴ درصد مرگ‌های زیر ۵ سال را تشکیل می‌دهد.

تاکنون بیش از ۷۰۰ نوع واریانت هموگلوبین در دنیا گزارش شده که یکی از شایع‌ترین هموگلوبینوپاتی در جنوب شرقی و نژاد "تای" هموگلوبین E می‌باشد در این نواحی حداقل یک میلیون هموزیگوت و سی میلیون هتروزیگوت هموگلوبین E وجود دارند که در نژادهای سیاه و سفید به طور پراکنده دیده می‌شود (۴-۶).

شایع‌ترین نوع هموگلوبین E در تمام کشورها، نوع مدیترانه‌ای آن می‌باشد که با مهاجرت‌های متعدد از مناطق مختلف آسیای جنوب شرقی و هند و چین و... به غرب، این هموگلوبینوپاتی در حال شیوع در آمریکا و اروپا و اقیانوسیه است.

در مطالعه‌ای تحت عنوان Hgb E یک هموگلوبینوپاتی نوظهور در ایالت متحده آمریکا که توسط Lactant در ULCA. medicin center انجام شد Hgb E در تایلند و کامبوج و مالایا و برمه بیش‌ترین شیوع و در اندونزی و ویتنام و شرق هند کم‌ترین شیوع داشته و به‌طور بسیار نادر در چین و خلیج پاسفیک و ژاپن دیده شده در کل شیوع آن در منطقه آسیای جنوب شرقی ۳۱ درصد است و متعاقب مهاجرت‌های صورت گرفته Hgb E در کانادا و اروپا و سیاهان آمریکایی و در مناطق WJconsin، South Dokta،

Minisota، Iowa دیده شده است (۷-۹).

هموگلوبین E یکی از واریان‌های زنجیره بتاست که در نتیجه جهش بتا و جایگزینی اسید آمینه لیزین به جای گلوتامین در موقعیت ۲۶ زنجیره بتا گلوپین- Glu26Lys می‌باشد. Hgb E ناشی از جهش‌های توالی رمزگردان است که از طریق فعال کردن پیرایش مخفی (Cryptic splicing) برفرآیند پیرایش تأثیر می‌گذارد. این هموگلوبین از چند جهت قابل توجه است فراوانی آن در جمعیت آسیایی، میانکنش آلی آن با سایر جهش‌های بتا گلوبین، و اثر آن بر RNA. برخی معتقدند که Hgb E نوعی اختلال توأم کیفی و کمی هموگلوبین است به عبارتی علاوه بر اختلال ساختاری به دلیل کاهش سنتز جز گروه تالاسمی‌ها نیز می‌باشد (۱۰،۳). Hgb E در انواع هموزیگوت و هتروزیگوت بدون علائم بالینی می‌باشند و علائم آزمایشگاهی از یک آنمی هیپوکروم میکروسیت خفیف تا متوسط با اریتروسیتوز دیده شده Hgb E از نظر الکتروفورز، حرکت الکتروفوریک یکسانی با A2,C,O-arab در محیط قلیایی دارد و با کمک الکتروفورز روی ژل آگار در PH اسیدی می‌توان آن را از دیگر هموگلوبین‌ها تفکیک داد. Hgb E مانند هموگلوبین‌های ناپایدار در حرارت و ایزوپروپانول رسوب می‌کند. در سنتز گلوبین با افزایش ratio of α /non- α globin chain synthesis می‌باشد. همچنین میزان O2 affinity در آن‌ها کاهش دارد که از نظر بالینی هیچ علامتی از نظر ایکتر و رنگ پریدگی و اسپلنومگالی ندارند. نکته مهم این که علاوه بر ازدواج بتامینورها با هم، ازدواج فردمینور با برخی هموگلوبینوپاتی از جمله هموگلوبین O-Arab، S، E و لپور احتمال بروز آنمی همولیتیک شدید مشابه تالاسمی ماژور یا انترمدیا وجود دارد (۱۲-۱۰).

تالاسمی که از شایع‌ترین هموگلوبینوپاتی است که به صورت اتوزوم مغلوب از نسلی به نسل دیگر منتقل می‌شود که در سنتز یک یا بیش‌تر از یک زنجیره

در پژوهشی که هاشمی محمدباقر، درباره شیوع هموگلوبینوپاتی‌ها شایع در مزدوجین این شهرستان (بابلسر) داشته‌اند گزارش شده است (۱۵). با وجود شیوع بالای ژن بتا تالاسمی مینور و انواع واریاسیون‌های آن و وجود هموگلوبینوپاتی مثل سیکل سل و ... در این منطقه، بررسی اپیدمیولوژیک Hgb E و شناخت وضعیت فعلی گستره این هموگلوبینوپاتی پرخطر در این مناطق، باعث تسریع در تعیین جهش در آزمایشات ژنتیک پیش از تولد ارائه می‌دهد که می‌تواند مدیران و تصمیم‌گیران این برنامه را در راستای ارتقای کیفیت اجرای برنامه و بهبود مراقبت از ناقلین، تابه حداقل رساندن موارد بروز بیماری تالاسمی یاری نماید.

مواد و روش‌ها

این مطالعه توصیفی مقطعی است که جامعه آماری مورد بررسی شامل متقاضیان ازدواج دچار آنمی هیپوکروم میکروسیت ($MCV < 80$ و $MCH < 27$) و یا هر دو) از ساکنین بابلسر و فریدونکنار مراجعه کننده به آزمایشگاه و مرکز مشاوره تالاسمی شهرستان بابلسر می‌باشند و معیار ورود: زوجین دچار آنمی هیپوکروم میکروسیت ($mcv < 80$ و $MCH < 27$ یا هر دو)، معیار خروج: عدم همکاری و انصراف از ازدواج، ناقص بودن آزمایشات تکمیلی و دارا بودن و آزمایشات نرمال، جهت تکمیل اطلاعات، پرسشنامه‌ای به گروه مورد نظر داده شد. براساس آمار منابع و مقالات موجود ۱۴-۵ درصد آنمی‌های هیپوکروم میکروسیت دچار هموگلوبینوپاتی ساختاری می‌باشند (که در این منطقه ۸ درصد برآورد شده (۱۵)). براساس فرمول حجم نمونه ۷۵۰ نفر دچار آنمی هیپوکروم میکروسیت جهت تفکیک هموگلوبینوپاتی و تعیین شیوع Hgb E مورد بررسی قرار گرفتند. از شرکت کنندگان در مطالعه رضایت نامه آگاهانه کتبی اخذ گردید. این مطالعه توصیفی مقطعی که روی ۷۵۰ نفر متقاضی ازدواج (۳۷۵ زن و ۳۷۵ مرد) با میانگین سنی ۲۳ سال که دچار آنمی هیپوکروم

هموگلوبین نقص دارند. بیماری تالاسمی در سراسر جهان و در همه نژادها دیده می‌شود ولی شیوع آن در نواحی مدیترانه و خاورمیانه، جنوب شرقی آسیا و از جنوب غربی اروپا تا خاور دور امتداد یافته است و در نواحی وسیعی از آفریقا هم دیده می‌شود. این بیماری در تمام کشورمان پراکنده است اما در نواحی حاشیه دریای خزر و نواحی حاشیه خلیج فارس و دریای عمان خوزستان و فارس و جنوب کرمان شیوع بیش‌تری دارد. براساس آمار سازمان انتقال خون ایران، تعداد ۱۸۶۱۶ بیمار بتا تالاسمی ماژور و شیوع ۵ درصد ژن بتا تالاسمی در کشور و شیوع ۱۰-۱۵ درصد ژن بتا و ۲۵۰۰ بیمار تالاسمی ماژور در استان مازندران گزارش شده است. بیماران تالاسمی ماژور به دلیل اختلال در سنتز هموگلوبین و فرآیند خون‌سازی دچار کم‌خونی شدیدی هستند و زندگی وابسته به انتقال خون دارند که متعاقب آن دچار اختلالات ناشی از افزایش بار آهن و رسوب آن در ارگان‌های حیاتی می‌شود و به صورت عوارض جسمی مثل تأخیر در رشد و مشکلات قلبی عروقی و رشدی و بزرگی کبد و طحال مشخص می‌گردد که فشار روحی و روانی فرد بیمار و خانواده‌اش را به همراه دارد. همچنین هزینه نگهداری این بیماران بسیار گران است هزینه درمان هر بیمار تالاسمی ماژور در طول یک سال مبلغی در حدود ۷ هزار دلار برآورد گردیده که بیش از ۹۰ درصد توسط دولت پرداخت می‌شود، به عبارتی با تعداد بیمار موجود، دولت سالیانه مبلغی در حدود ۱۲۰ میلیارد تومان را تنها بابت درمان مستقیم بیماران هزینه می‌کند که سهم بزرگی از بودجه سلامت کشور به خود اختصاص می‌دهد که اهمیت موضوع را خاطر نشان می‌کند (۱۳، ۱۴). با وجود این که در مورد تالاسمی مطالعات فراوانی انجام شده ولی اطلاعات محدود و پراکنده‌ای در مورد بررسی‌های هموگلوبینوپاتی‌ها در سطح کشور (در استان‌های جنوبی و مرکزی خوزستان و اصفهان و ...) وجود دارد حتی هموگلوبین E به صورت پژوهش ثبت نشده است، فقط

شدند (جدول شماره ۱) که در هموگلوبین الکتروفورز اسیدی و HPLC ۲۰ نفر (۲/۷ درصد) دارای باند HgbE بودند (جدول شماره ۲ و ۳ و ۴ و ۵) که ۱۰ نفر از موارد مشکوک به هموگلوبین E، جهت تشخیص قطعی DNA analysis شدند، جهش HgbE (Glu26Lys) تأیید شد (جدول شماره ۶).

جدول شماره ۱: تقسیم بندی انواع آنمی هیپوکرم میکروسیت براساس یافته های هموگلوبین الکتروفورز قلیایی (Alkalan-Hgb Electrophoresis)

Hgb Electrophoresis-	تعداد (درصد)
HgbA2>3.5	۲۹۷ (۳۹)
3.5>HgbA2	۴۰۳ (۵۳/۷)
band- Hgb	۵۰ (۶/۳)
مجموع	۷۵۰ (۱۰۰)

جدول شماره ۲: تقسیم بندی انواع واریانت های هموگلوبین براساس یافته های هموگلوبین الکتروفورز اسیدی acidic-Hgb Electrophoresis

Hgb-band	تعداد (درصد)
Hgb E	۲۰ (۴۰)
Hgb S	۱۸ (۳۶)
Hgb D	۵ (۱۰)
HgbH	۵ (۱۰)
HgbG	۲ (۴)
مجموع	۵۰ (۱۰۰)

جدول شماره ۳: وضعیت دموگرافیک ناقلین آنمی هیپوکرم میکروسیت درمراجعه کننده به مرکز مشاوره تالاسمی بابل

جنس M/F	تعداد
میانگین سنی	۲۳
شهر/روستا	۱/۳
بابل/فریدونکنار	۳
قومیت: فارس/غیرفارس	۸
تعداد	۷۵۰

جدول شماره ۴: وضعیت دموگرافیک ناقلین HgbE در مراجعه کننده به مرکز مشاوره تالاسمی بابل

جنس M/F	تعداد
میانگین سنی	۲۰
شهر/روستا	۱/۱۰
بابل/فریدونکنار	۱/۴
قومیت	فارس
نژاد	ایرانی
مهاجر	-
تعداد	۲۰ نفر

میکروسیت طی سال های ۹۰-۱۳۸۵ در مرکز مشاوره بابل انجام شده می باشد. پس از انجام آزمایش اولیه CBC (توسط دستگاه سیستمس ساخت KX21n ژاپن) از متقاضیان ازدواج، RBC، و Hgb و MCV، MCH تعیین شده سپس زوجین ناقل (دارای $MCH < 27$ و $MCV < 80$) یا هر دو) هستند و الکتروفورز هموگلوبین قلیایی (دستگاه Mindra ساخت انگلیس) و در صورت ضرورت الکتروفورز اسیدی (دستگاه Mindra ساخت انگلیس) و فریتین (روش Elisa با استفاده از کیت Biosystem) انجام شده که براساس HgbA1 و HgbA2 و HgbF، هموگلوبین اضافی یا باند، افراد دسته بندی و تفکیک شدند و در ادامه جهت شناسایی انواع تالاسمی و هموگلوبینوپاتی ها به مراکز ژنتیک ارجاع و مورد بررسی قرار گرفتند و در نهایت تجزیه و تحلیل بعد از جمع آوری و اطلاعات داده ها از پرونده ها زوجین ناقل هموگلوبینوپاتی کدگذاری شده و وارد نرم افزار SPPS ۱۱/۵ شده با استفاده از آزمون های Chi-square و t-test محاسبات انجام گردید.

یافته ها

در طی سال های ۹۰-۱۳۸۵ تعداد ۱۱۵۰۰ نفر متقاضیان ازدواج از ساکنین بابل و فریدونکنار که باین مرکز مشاوره تالاسمی مراجعه نمودند، ۱۷۵۰ نفر (۱۵/۲ درصد) دچار آنمی هیپوکروم میکروسیت ($MCV < 80$ و $MCH < 27$) بودند که جامعه آماری بر اساس فرمول حجم نمونه ۷۵۰ نفر متقاضیان ازدواج (۳۷۵ زن- ۳۷۵ مرد) با میانگین سنی ۲۳ سال دچار آنمی هیپوکروم و میکروسیت مراجعه کننده به مرکز مشاوره ویژه تالاسمی این شهرستان هستند که براساس هموگلوبین الکتروفورز $HgbA2 > 3.5$ یا وجود هموگلوبین باند اضافی مثل OArab, S, C, E, Lepor تالاسمی تقسیم بندی شدند که (۳۹ درصد) ۲۹۷ نفر بتا مینور ($HgbA2 > 3.5$) و ۴۰۳ نفر با HgbA2 طبیعی (۵۳ درصد) مشکوک به الفا تالاسمی یا آنمی فقر آهن و ۵۰ نفر با هموگلوبین باند (۶/۶ درصد) شناسایی

هموگلوبین لپور و سیکل سل آنمیا با ازدواج با ناقلین بتا تالاسمی احتمال تولد نوزاد دچار آنمی همولیتیک شدید مشابه تالاسمی مازور وجود دارد.

با وجود مطالعات گسترده روی تالاسمی و گزارشات پراکنده در مورد فراوانی انواع هموگلوبینوپاتی در کشورمان انجام شده هیچ گزارشی در مورد HbE ثبت نشده، به جز گزارش وجود Hb E در تحقیق هاشمی محمدباقر، تحت عنوان شیوع هموگلوبینوپاتی ها در مزدوجین شهرستان بابلسر داشته اند که در این شهرستان علاوه بر آلفا تالاسمی و بتا تالاسمی دارای ۸ درصد واریانت های دیگر هموگلوبین شامل HbD، S، E می باشد (۱۵). در سایر مطالعات، گزارشی دیده نشده است که دلایلی مطرح می شود عدم تفکیک انواع کم خونی ها در گذشته و تقریباً تمامی موارد به عنوان بتا تالاسمی در نظر گرفته شده اند؛ همچنین در برخی مقالات درصدی از موارد، به عنوان نامشخص یا سایر موارد ذکر شده، ضرورت بازنگری و تعیین و تفکیک انواع مختلف هموگلوبینوپاتی ها در هر منطقه به خوبی احساس می گردد. به عنوان مثال: در تحقیقی که زندیان خدامراد به صورت یک مطالعه آینده نگر در اهواز در مورد تشخیص و تعیین فراوانی جهش های بتا و آلفا و سایر هموگلوبینوپاتی انجام شد از مجموع ۱۸۶ نفر آنمی میکروسیتر آزمایش شده، ۵۳ درصد بتا تالاسمی و ۹ درصد آلفا تالاسمی و ۱٪ HgbC1، ۳.۲٪ HgbD3، ۱۶.۲٪ HgbS و نامشخص ۱۸ درصد بودند (۱۶). در این راستا تحقیقی که خاتمی شهره در تهران جهت تشخیص افتراقی حاملین بتا از آلفا تالاسمی انجام داد نسبت شیوع بیش تر ژن آلفا تالاسمی نسبت به بتا تالاسمی در جمعیت مشکوک تالاسمی ۵۵/۲ درصد آلفا در مقابل ۹/۸ درصد بتا تالاسمی بود (۱۷).

در مطالعه کریمی مهران بر روی ۳۴۳۰ داوطلب ازدواج در سال ۱۳۸۰-۱۳۷۹ در شیراز شیوع هموگلوبینوپاتی ۱۴/۵ درصد و سایر موارد ۱۲ درصد بوده است (۱۸).

جدول شماره ۵: بررسی فراوانی میانگین متغیرهای RBC و Hgb و MCV, MCH و HgbA1 و HgbA2 و HgbE و HgbF در ناقلین HgbE

متغیرها	range	mean	mode
RBC	۴/۵-۶/۵	۵/۵	۵/۲
Hgb	۱۰/۱-۱۵	۱۲/۵	۱۲
MCV	۶۱-۷۹	۷۳/۵	۷۲
MCH	۲۰-۲۶	۲۳	۲۰
HgbA1	۶۰-۷۹	۷۲	۷۰
HgbA2	۱.۵-۳	۲/۲	
HgbE	۱۸-۳۷	۲۷	۲۸
HgbF	۴/۲-۰	۰/۸	۰/۸

جدول شماره ۶: نتایج DNA analysis در مبتلایان به آنمی هیپوکرم میکروسیت

number	DNA analysis	mutation
HgbA2>3.5 نفر ۲۰۰	۹۹ درصد بتا هتروزیگوت	IVSII-I(G-A)72%
3.5> HgbA2 نفر ۲۰۰	۸۵ درصد بتا تالاسمی	a.a/a3.7-
Hgb E نفر ۱۰	۱۰۰ درصد Glu26Lys	C26
HgbS نفر ۶	۱۰۰ درصد Glu6Val	C6
HgbD نفر ۲	۱۰۰ درصد Glu22Gln	C121
HgbH نفر ۲	۱۰۰ درصد	a/-/-

بحث

در این مطالعه که بر روی ۷۵۰ نفر از متقاضیان ازدواج که دچار آنمی هیپوکروم میکروسیت بودند انجام شد که براساس آزمایش هموگلوبین الکتروفورز، ۳۹ درصد ناقل بتا تالاسمی که در آزمایش DNA-analysis شایع ترین موتاسیون آنان که IVSII-I(G-A) ۷۲ درصد بوده است ۵۳ درصد مبتلایان آنمی میکروسیت که سایر شاخص های هماتولوژیک طبیعی بوده که مقاوم دوره های آهن درمانی بودند که در نتایج DNA-analysis ۸۵ درصد، a تالاسمی که شایع ترین موتاسیون a.a/a-3.7 بوده، ۶/۶ درصد ناقلین دارای هموگلوبینوپاتی ساختاری و ۲/۷ درصد آنمی هیپوکروم میکروسیت، ناقل Hgb E می باشد و Cumulative incidence ناقلین Hgb E ۱/۷۴ در هزار و CI هموگلوبینوپاتی ساختاری ۴/۳۵ در هزار محاسبه گردید. جهت تشخیص قطعی Hgb E، DNA-analysis انجام و جابه جایی Glu26 Lys و موتاسیون C26 تأیید شد. با توجه این که Hgb E یکی از شایع ترین واریانت های ژن بتا گلوبین در آسیا است و همانند

در مطالعه‌ای که توسط جلالی محمد طه بر روی ۳۶۵۶ دانش‌آموز دبیرستانی خوزستان انجام شد میزان هموگلوبینوپاتی ۱۴/۲ درصد و موارد نامشخص ۱۰ درصد (۱۹).

در مطالعه‌ای که بر روی ۴۹۸ دانش‌آموز پیش‌دانشگاهی بوشهر انجام شده نشان داده است که شیوع هموگلوبینوپاتی‌ها ۲۸/۳ درصد (۱۳۸ نفر) از دانش‌آموزان شناسایی شده که به تفکیک ۱۹/۷ درصد بتاتالاسمی و ۳/۳ درصد هموگلوبین S و موارد نامشخص ۵/۷ درصد می‌باشند (۲۰) ولی در بررسی سایر کشورها هموگلوبینوپاتی‌ها و HbE به تفکیک گزارش شده به عنوان مثال: در تحقیقی که مرکز غربالگری پیش از تولد بیمارستان QUEEN Marry هنگ کنگ، بر روی ۱۵۳ زوج ناقل انجام داد ۸۴ جنین در معرض ابتلاء به تالاسمی ماژور و E.B بودند که تعداد ۱۹ جنینی که ماژور بودند سقط درمانی شدند (۲۱).

در مطالعه دیگری که تحت عنوان توزیع فراوانی تالاسمی و Hgb E در تایلند که توسط Klatz و همکاران انجام شد بالاترین شیوع Hgb E در شمال شرق تایلند ۴۰-۲۵ درصد کم‌ترین شیوع در شمال تایلند که ۱۰ درصد بوده است (۲۲).

Lau در هنگ کنگ مطالعه‌ای در مورد هموگلوبینوپاتی‌ها بر روی نفر ۱۵۰ آنمی میکروسیتز انجام داده که ۹۰ نفر ناقل آلفا تالاسمی و ۶۱ نفر ناقل بتا تالاسمی و مونتاسیون Hgb E داشتند (۲۳).

در بررسی که بر روی ۷۰۰ بیمار تالاسمی ماژور در Medical College, Kolkata در سال‌های ۲۰۱۱-۲۰۱۰ انجام شد که نتایج آزمایشات مولکولی حاکی از این

است که ۶۵ درصد بیماران ماژور، EB و ۳۰ درصد هموزیگوت بتاتالاسمی و ۵ درصد SB، هم‌چنین بیش‌ترین شیوع EB در شرق هند می‌باشد (۲۴).

در مطالعاتی که Kasemsarn در ژاپن در سال ۲۰۱۳ بر روی تعدادی بیماران تالاسمی ماژور انجام شد موارد زیادی از آنها EB0 بودند (۲۵).

تحقیقات Tuchidia, Lemmens-Zygulka و همکاران حاکی از این است که توزیع هموگلوبینوپاتی‌ها حتی در کمر بند تالاسمی نیز یکنواخت نیست (۲۶، ۲۷) نکته قابل توجه در این مطالعه این است که تمام ناقلین Hgb E بومی این منطقه می‌باشند و حتی اجدادشان سابقه مهاجرت نداشته‌اند. ناحیه ساحلی دریای خزر تحت تأثیر پدیده برتری هتروزیگوتی (heterozygote advantage effect) متعاقب شیوع بالای مالاریا، مخزن ناقلین انواع هموگلوبینوپاتی‌ها می‌باشد. هموگلوبین E، یکی از واریانت‌های بتاگلوبین است که باعث آنمی شدید مشابه تالاسمی ماژور می‌شود لذا شناسایی آن در تفکیک هموگلوبینوپاتی‌ها جهت پیشگیری از بروز تالاسمی ماژور و شناسایی در آزمایشات پیش از تولد با اهمیت می‌باشد.

با توجه به این که مطالعه حاضر در سطح جمعیت یک شهرستان از استان مازندران صورت گرفته است؛ قضاوت در مورد کل استان مازندران به مطالعات بیش‌تری روی جمعیت‌های بزرگ تر نیازمند است. اما از آنجایی که مطالعه و آمارهای تفصیلی مشابه تاکنون در دست نیست؛ نتایج این تحقیق در نوع خود قابل توجه و اهمیت می‌باشد.

References

1. Forget BG, Bunn HF. Classification of the Disorders of Hemoglobin. Cold Spring Harbor Laboratory Prespective in Medicine 2013; 3(2): 12-16.
2. Elison Hirsch R, Roche CJ, Friedman JM. P57: HbE/ β -thalassemia associated pathophysiology: Mechanisms originating from reduced HbE nitrite reactivity. 2013; 31(1): 37-40.
3. Nussbaum M, Willard HF. Thompson and Thompson Genetics in Medicine. 7th ed.

- Philadelphia: Saunders; 2007.
4. Bachir D, Galacteros F. Hemoglobin E disease. Orphanet Encyclopedia 2009; 21(6): 2-5.
 5. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. Blood 2010; 115(22): 4331-4336.
 6. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ 2008; 86(6):480-487.
 7. Lachant NA, Hemoglobin E. an emerging Hemaglobinopathy in United States. Am J Hematol 1987; 25(4): 449-462.
 8. Chernoff AI. The human Hemoglobins in health and disease. N Engl J Med 1995; 258(8): 322-331.
 9. Laurell Cb, Nyman M. Studies on Hemoglobin E Homozygous Hemoglobin E and Variants of Thalassemia and Hemoglobin E. A Family Study Blood 1957; 12(6): 529-538.
 10. Fairbanks VF, Oliveros R, Willis RR, Fiester RF. Homozygous hemoglobin E mimics β -thalassemia minor without anemia or hemolysis: Hematologic, functional, and biosynthetic studies of first North American cases. American Journal of Hematology 1980; 8(1): 109-121.
 11. Hosseini Gohari L. Hemoglobin in health and disease. Tehran Ministry of health & Medical education, Health Deputy Center for Disease Control. 4th ed. Tehran: Nasher Sedaa; 2006.
 12. Golafshan H. Answers & questions about Hemoglobinopathies and thalassemia. 2nd ed. Shiraz: Navid Shiraz; 2009. p. 54-58.
 13. Iranian blood transfusion Organization. The thalassemia in IRAN. 2009. Available from: <http://www.iboto.ir/HomePage.aspx>. Accessed January 25, 2012.
 14. Ministry of health and Medical Education of Islamic Republic of IRAN. Appearance of management for major beta thalassemia incidence in IRAN. Health Deputy, Center for Disease Control, Genetics Office, 2008.
 15. Hashemi-Soteh MB, Valizadeh F, Mousavi A. Prevalence of hemoglobinopathies in premarriage individuals referred to Babolsar, Iran (2006-09). J Gorgan Uni Med Sci 2012; 14(1): 106-112 (Persian).
 16. Zandian Kh, Keikhaie B, Pedram M, Kianpoor Ghahfarokhi F. Prenatal diagnosis and frequency determination of alpha and beta, Thalassemia, S, D, C, and H Hemoglobinopathies; Globin, Mutational Genes, Aanalysis among Voluntary Couples from Ahvaz. IJBC 2009; 1(3): 95-98.
 17. Khatami Sh, Rouhi Dehboneh S, Sadeghi S, Saeidi P, Mirzazadeh R, Bayat P, et al. Globin chain synthesis for Differential diagnosis of β thalassemia from α thalassemia carriers. Sci J Blood Transfus Organ 2008; 4(4): 239-246 (Persian).
 18. Vaziry A, Karimi M. Prevalence of hemoglobinopathies in premarriage individuals referred to hematology labrator health center Shiraz 1379-1380. Medicine Fars University of Medical Sciences Shiraze, Iran, 2003.
 19. Jalali MT, Salamat Gh, Gandomi SH, Elmy M, Jalali K, Shaghaghi E. Prevalence of hemoglobinopathies in Khoozestan province. Iranian Congress of hematology & oncology. 2nd ed. Tabriz, Iran. 2001. Oct 17-19.
 20. Movahed A, Obeidi N, Khamisi pour Gh. Prevalence of hemoglobinopathies and their associations with different types of hemoglobin and mean cell volume in the preuniversity students of Bushehr, 2007. ISMJ 2009; 12(1): 54-59 (Persian).

21. Leung KY, Lee CP, Tang MH, Lau ET, Ng LK, Lee YP, et al. Cost-effectiveness of prenatal screening for thalassaemia in Hong Kong. *Prenat Diagn* 2004; 24(11): 899-907.
22. Klatz G, Klatz G, Pik C. Hemoglobin E and β -thalassemia minor, their distribution in Thailand. *American Journal of Hematology* 1970; (26): 151.
23. Lau YL, Chan LC, Chan YY, Ha SY, Yeung CY, Waye JS. Prevalence and Genotypes of alpha and beta Thalassemia carriers in Hong Kong implications for population screening. *N Engl J Med* 1997; 336(18): 1298-1301.
24. Basu I, Ray B, Kumar Mukhopadhyay A, Adhya D. Prevalence, Geographical Distribution, Social Problems and Treatment of Thalassemia Patients. *Indian Medical Gazette* 2012; 106(5): 214-219.
25. Kasemsarn P, Boonchai W. Pseudoxanthoma elasticum-like lesions in beta-thalassemia/hemoglobin E patient: a case report. *J Dermatol* 2013; 40(5): 409-410.
26. Tuchidia S, Beale D, Lehmann H. The suppression of hemoglobin E synthesis when Haemoglobin H Disease and Haemoglobin E Trait occur together. *Humangenetik* 1967; 3: 312-318.
27. Lemmens-Zygulka M, Eigel A, et al. prevalence of alpha-thalassemias in Northern Thailand. *Hum Genet* 1996; 98(3): 345-347.