ORIGINAL ARTICLE

Frequency of beta-globin gene mutations in beta-carrier couples in Babolsar, Iran, 2001-2011

Farzaneh Valizadeh[1]

[1] General Practitioner, Genetic Counseling Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received January 5, 2013; Accepted November 11, 2013)

Abstract

Background and purpose: Beta-thalassemia is an autosomal recessive disease characterized by reduction or complete absence of beta-globin gene expression. This study aimed to find out and determine the spectrum of beta-globin gene mutations and especially rare mutation in beta-carrier couple in Babolsar, north region of Iran. This is very important in perinatal diagnosis of thalassemia.

Materials and methods: This descriptive study was carried out on 158 beta-carrier couples identified using hematologic testing in Babolsar thalasemia counseling center during years 2001-2011. They were referred to cytogenetic centers for consoling beta-globin gene mutations. Amplification-refractory mutation system-polymerase chain reaction (ARMS-PCR) and Restriction fragment length polymorphism (RFLP) were used for identification beta-globin gene mutations.

Results: More than 20 kinds of common mutations were studied on 316 individuals (632 chromosome), among them, mutation IVSII-1 (G>A) was the most common (72.4%). About 90% of mutations was consisted of four mutation, IVSII-1 (G>A), C22 (G>T), C30 (G>C), and C8 (-AA). 5% of mutations was consisted of rare mutations, C26 (HgbE), C6 (HgbS), IVSII-848 (C>A), and IVSI-130 (G>A, I).

Conclusion: The most common beta-globin chain mutation was IVSII-1 (G>A) that is the same in Iran northern provinces (Guilan, Mazandaran, and Golestan). SCA (C60) and HgbE (C26) that are rare beta-globin gene mutations were seen this area, that are not seen in other regions of Iran.

Keywords: Babolsar, Iran, mutation, beta-thalasemia carrier, beta-globin gene

J Mazand Univ Med Sci 2014; 23(110): 17-23 (Persian).

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره بیست و سوم شماره ۱۱۰ اسفند سال ۱۳۹۲ (۲۳-۱۷)

پراکندگی موتاسیون‌های ژن بتاگلوبین در مزدوجین ناقل شهرستان بابلسر طی سال‌های ۹۰-۱۳۸۰

فرزانه ولی‌زاده[1]

چکیده

سابقه و هدف: بتاتالاسمی یکی از شایع‌ترین اختلالات توارثی تک ژنی اتوزومال مغلوب است که با کاهش یا عدم تولید ژن بتاگلوبین همراه می‌باشد. هدف از این مطالعه، شناسایی جهش‌های زنجیره بتاگلوبین در مزدوجین ناقل زنجیره بتا در این منطقه بود که این امر در تشخیص قبل از تولد بسیار حائز اهمیت می‌باشد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه توصیفی- مقطعی بر روی ۳۱۶ زوج ناقل بتاتالاسمی (۱۵۸ زن و ۱۵۸ مرد) که در غربالگری زمان ازدواج در مرکز مشاوره تالاسمی شناسایی شدند، انجام گردید. نمونه‌ها پس از مشاوره به مراکز تشخیصی ژنتیک کشور جهت تعیین نوع موتاسیون زنجیره بتاگلوبین ارجاع شدند. این مراکز با روش‌های RFLP (Restriction fragment length polymorphism) و ARMS-PCR (Amplification-refractory mutation system-polymerase chain reaction) موتاسیون این افراد را مورد بررسی قرار دادند.

یافته‌ها: بیش از ۲۰ نوع موتاسیون شایع کشور بر روی ۳۱۶ زوج ناقل (۶۳۲ کروموزوم) بتا بررسی شد که در بررسی جهش‌ها، موتاسیون IVII-I (G-A) به عنوان شایع‌ترین (۷۲/۴ درصد) و در مجموع ۴ نوع موتاسیون شایع (G > T) C۲۲، (G > C) C۳۰، IVSII-I (G > A) و C (-AA) به طور تقریبی ۹۰ درصد موتاسیون‌ها را شامل شد. موتاسیون‌های نادری که در این ناحیه شناسایی شدند شامل موتاسیون (HgbS) C۶، HgbE (C۲۶)، IVSII IV-۸۴۸ (C > A)، SI-۱۳۰ (G > A) و C به میزان ۵ درصد بود.

استنتاج: در این بررسی IVSII-I (C > A) شایع‌ترین جهش زنجیره بتاگلوبین و مشابه سایر بررسی‌های استان‌های شمال کشور می‌باشد. همچنین در این منطقه، واریاسیون‌های دیگر بتاگوبین مانند SCA با موتاسیون C۶ و HgbE با موتاسیون C۲۶ که از جهش‌های ژن بتاگلوبین ناشی می‌شوند، شناسایی شدند و در مطالعات سایر مناطق ایران دیده نشده است که به جهت پیشگیری از بروز موارد جدید تالاسمی ماژور، شناسایی این موارد بسیار حساس و حایز اهمیت می‌باشد.

واژه های کلیدی: ژن بتاگلوبین، ناقل بتاتالاسمی، موتاسیون، بابلسر

مقدمه

در حال حاضر شیوع ناقلین هموگلوبینوپاتی (Hemoglobinopathy) در ۵۰ درصد کشورهای دنیا بیش از ۵ درصد می‌باشد (۱). حدود ۲۷۰ میلیون نفر در جهان دارای یک نقص در سنتز هموگلوبین می‌باشند که از میان آن‌ها، حدود ۸۰ میلیون ناقل بتاتالاسمی می‌باشند و برآورد شده است که سالانه ۳۳۲ هزار نوزاد مبتلا به هموگلوبینوپاتی در سراسر دنیا متولد می‌شوند که ۵۶ هزار (۱۷ درصد) کودک مبتلا به تالاسمی ماژور و ۲۳۲ هزار کودک مبتلا به آنمی سیکل سل می‌باشند و مرگ و میر ناشی از اختلال هموگلوبین ۳/۴ درصد مرگ و میر زیر پنج سال را تشکیل می‌دهد. پیش‌بینی می‌شود که در ۲۰ سال آینده، ۹۰۰ هزار بیمار تالاسمی ماژور در دنیا متولد می‌شوند که ۹۵ درصد آن‌ها در آسیا، هند و خاورمیانه خواهند بود (۳-۱). یکی از آنمی‌های شایع سندرم هموگلوبینوپاتی، بتاتالاسمی است. بتاتالاسمی یکی از اختلالات شایع تک ژنی با الگوی توارث اتوزومال مغلوب می‌باشد که به دلیل اختلال در سنتز زنجیره بتاگلوبین ایجاد می‌گردد (۵، ۴).

ژن‌های مربوط به زنجیره‌های بتا، گاما و دلتا به تعداد ۵ ژن بر روی کروموزوم شماره ۱۱ قرار دارند که امروزه مشخصات

مولف مسئول: فرزانه ولی‌زاده- بابلسر: مرکز بهداشت شهرستان بابلسر، مرکز مشاوره ویژه تالاسمی. E-mail: f.valizadeh48@yahoo.com

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

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۰/۱۶ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۲/۳/۴ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۸/۲۰

کامل آن‌ها به خوبی شناخته شده است. بتاتالاسمی در اثر بیش از ۲۰۰ نوع جهش مختلف و حداقل ۶۰ نوع حذف‌های متفاوت در ژن بتاگلوبین ایجاد می‌شود که منجر به کاهش یا عدم تولید زنجیره بتاگلوبین می‌گردد (۶). از نظر شیوع، بیش از ۹۵ درصد کل جهش‌های بتاتالاسمی در جهان از نوع جهش‌های نقطه‌ای و درصد کمی از نوع حذف ژنی می‌باشند (۸، ۷). اکثریت جهش‌های بتاتالاسمی موجب کاهش mRNA بتاگلوبین می‌گردند که شامل جهش‌های پیرایش (Splicing) (شایع‌ترین)، جهش‌های پروموتور و جهش‌هایی در انجام پلی‌آدنیلاسیون RNA (Ribonucleic acid) و قرار گرفتن Cap sit و جهش‌های Nonsense و Frameshift و نقص در فرایند پردازش (Processing) mRNA بتاگلوبین می‌باشد (جدول شماره ۱). جهش‌هایی که موجب حذف قطعات بزرگ از ژن بتاگلوبین می‌شوند، شایع نمی‌باشد و ممکن است علاوه بر حذف ژن بتا، سایر ژن‌ها را دربرگیرند و حالت ناهمگنی از تالاسمی تحت عنوان دلتابتاتالاسمی یا پایداری ارثی هموگلوبین جنینی (Hereditary persistence of hemoglobin fetal یا HPHF) را ایجاد می‌کنند. تعداد قابل ملاحظه‌ای از این حذف‌ها شامل حذف‌های Chinese، Sicilian و Spanish و هموگلوبین لپور حذف/ وارونه شدگی‌های Turkish، Asian-Indian با اندازه و موقعیت متغیر، خوشه ژنی بتاگلوبین را درگیر می‌کنند (۹، ۴).

جدول شماره ۱: مناطق جهش و انواع آن در ژن بتاگلوبین

مناطق جهش و انواع آن	موتاسیون
Promotor	۳۱-، ۸۸-، ۸۷-، ۸۶-
۵UTR	+۲۲
Splice site	IVSI-I (G-A) و IVSII-I (G-A)
Frameshift	CD۸- و CD۳۶/۳۷
Non sense	CD۳۹
Small deletion	IVSI-۵ (G-A) و ۶۱۹bp delnt deletion-
Deletion large	۶B: sicillian، Asian، Indian

تالاسمی در سراسر جهان و در همه نژادها دیده می‌شود، اما شیوع آن در نواحی مدیترانه و خاورمیانه و آسیا و جنوب غربی اروپا تا خاور دور و در نواحی از آفریقا دیده می‌شود. این آنمی در تمام کشور ایران پراکنده است، ولی در نواحی حاشیه دریای خزر و حاشیه خلیج فارس و دریای عمان و خوزستان و فارس و جنوب کرمان شیوع بیشتری دارد. بر اساس آمارهای انجمن تالاسمی، استان مازندران با ۲۵۵۹ نفر (۱۵ درصد) بیشترین بیماران تالاسمی کشور را دارا می‌باشد و همچنین گزارش‌های فراوانی بیانگر وجود بیش از ۱۵ درصد ناقلین تالاسمی بتا در این استان می‌باشد (۱۰، ۵). بیماران مبتلا به تالاسمی ماژور به دلیل اختلال در سنتز هموگلوبین و فرایند خون‌سازی خارج مغز استخوان، دچار کم‌خونی شدیدی هستند. این بیماران زندگی وابسته به انتقال خون دارند که متعاقب تزریق متعدد دچار اختلالات ناشی از افزایش بار آهن و رسوب آن در ارگان‌های حیاتی می‌شوند. مشکل عمده در درمان بیماران تالاسمی علاوه بر هزینه‌های سرسام‌آور، مطلوب نبودن نتایج درمانی و صدمات جبران‌ناپذیر روحی- روانی و اجتماعی برای خانواده‌های بیماران و جامعه است که سهم بزرگی از بودجه سلامت کشور را به خود اختصاص می‌دهد و اهمیت موضوع را خاطر نشان می‌کند و از این‌رو در برنامه‌های پیشگیری در اولویت قرار دارد (۱۵-۱۱).

بهترین راه‌حل پیشگیری از بروز تالاسمی ماژور، انجام آزمایش‌های تشخیص پیش از تولد (Prenatal diagnosis یا PND) و یا آزمایش‌های قبل از لانه‌گزینی (PGD یا Preimplantation genetic diagnosis) می‌باشد. شناخت جهش‌های موجود در سطح منطقه و تعیین میزان پراکندگی آن‌ها در جهت پیشگیری از تولد نوزادان تالاسمی ماژور است. برای رسیدن به این هدف، باید انواع جهش‌های ژنی تمام ناقلین این بیماری شناسایی شوند. نتایج مطالعات نشان می‌دهد که پراکندگی و شیوع موتاسیون بتاتالاسمی در مناطق مختلف به طور کامل یکسان نیست. پراکندگی آلل‌های بتاتالاسمی در جهان تصادفی نیست و هر جمعیت قومی پراکندگی جهش‌های ویژه خود را دارند. اقوام مختلفی در ایران زندگی می‌کنند و به همین دلیل مقایسه برخی استان‌ها در ایران نشان دهنده تنوع و اختلاف در طیف جهش‌های بتاتالاسمی می‌باشد (۸-۶).

استان مازندران به دلیل مهاجرپذیر بودن از تمام اقوام سطح کشور، دارای تنوع ژنتیکی بالایی است. همچنین با توجه به این‌که اغلب مطالعات بر روی موتاسیون‌ها زنجیره بتاگلوبین و بر روی تعداد معدودی از بیماران تالاسمی انجام شده است، از تنوع موتاسیونی کمتری نسبت به ناقلین تالاسمی برخوردار می‌باشد؛ بنابراین بررسی موتاسیون‌ها در ناقلین، هم از تنوع بیشتری برخوردار است و هم موارد موتاسیون‌های نادر بیشتری گزارش می‌شود که این امر اهمیت شناسایی دقیق و سریع بررسی سلولی- مولکولی این ژن‌ها در تشخیص پیش از تولد را خاطر نشان می‌سازد.

مواد و روش‌ها

روش این مطالعه از نوع توصیفی- مقطعی بود که مراحل انجام آن به شرح ذیل می‌باشد. در آزمایشگاه ویژه تالاسمی پس از انجام آزمایش اولیه CBC (Complete blood count) (توسط دستگاه سیسمکس ساخت KX21n ژاپن) از متقاضیان ازدواج، آنان به مرکز مشاوره تالاسمی ارجاع می‌شدند. اگر زوجین دچار آنمی میکروسیتر [دارای MCV < ۸۰ (Mean corpuscular volume) و MCH < ۲۷ (Mean corpuscular hemoglobin) و یا هر دو)] بودند، اندازه‌گیری $HgbA_2$ (Hemoglobin A_2) به روش کروماتوگرافی ستونی (دستگاه اسپکتروفتومتر UNIC2100 ساخت ژاپن) و الکتروفورز هموگلوبین قلیایی (دستگاه Mindra ساخت انگلیس) و فریتین (Ferritin) (روش Elisa با استفاده از کیت Biosystem) انجام گرفت و افراد بر اساس آن دسته‌بندی و تفکیک شدند و در ادامه جهت شناسایی انواع تالاسمی و هموگلوبینوپاتی‌ها به مراکز ژنتیک ارجاع داده شدند.

این آزمایش‌ها در مراکز ژنتیک طی مراحل خون‌گیری و استخراج DNA (Deoxyribonucleicacid) (به روش Boiling پروتئیناز SDS-K، نمک اشباع) و بسته به مراکز ارجاع شده، از روش‌های مختلف PCR (Polymerase chain reaction) و تعیین توالی (DNA sequency) و هضم آنزیمی (Restriction fragment length polymorphism یا RFLP) انجام و نوع موتاسیون افراد مشخص می‌گردد. روش‌های مولکولی گوناگونی جهت تشخیص جهش‌های نقطه‌ای به کار می‌رود که در این میان می‌توان به غربالگری مستقیم جهش‌های نقطه‌ای تالاسمی بتا با پروب‌های الیگونوکلئوتیدی نشان‌دار اشاره کرد. در این روش توالی DNA موردنظر به روش PCR تکثیر شده و با پروب مجاور می‌گردند. روش دیگری به نام روش معکوس هیبریدی شدن روی غشا (Reverse dot hybridization) وجود دارد و روش سریع‌تر به نام روش ARMS (Amplification-Refractory mutation system) می‌باشد که نوعی روش PCR است و برای هر مخلوط PCR از دو زوج آغازگر (تغییرپذیر و سالم) استفاده می‌شود. آزمون‌های هیبریدیزاسیون ASO (Antistreptolysin O)، Blot analysis و یا ARMS در این تکنیک‌ها جهت شناسایی جهش‌های شناخته شده کاربرد دارد؛ در صورتی که تکنیک‌های بر پایه PCR برای جهش‌های ناشناخته بر پایه DNA تک رشته‌ای تغییر ساختار یافته طراحی می‌شوند و شامل تکنیک‌هایی مانند SSCP (Single-strand conformation polymorphism)، DGGE (Denaturing gradient gel electrophoresis) و آنالیز DNA دو رشته‌ای می‌باشد. در نهایت داده‌ها از پرونده‌های زوجین ناقل هموگلوبینوپاتی استخراج و مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفت. بررسی آنمی هیپوکروم و میکروسیتر متقاضیان ازدواج بر اساس معیارهای ذیل جهت شرکت در این تحقیق انتخاب شد.

معیارهای ورود شامل وجود آنمی هیپوکروم و میکروسیتر با $HgbA_2$ < ۳/۵ یا HgbF (Hemoglobin fetal)، وجود آزمایش‌های کامل هماتولوژی و آزمایش‌های کامل PND در پرونده‌ها و همکاری زوجین و معیارهای خروج شامل وجود آنمی هیپوکروم و میکروسیتر با $HgbA_2$ > ۳/۵، عدم وجود آزمایش‌های کامل هماتولوژی، عدم وجود آزمایش‌های کامل PND و عدم همکاری زوجین بود. تعداد نمونه بر اساس تعداد پرونده‌های واجد معیارهای ورود در این تحقیق به دست آمد.

در این پژوهش بر اساس معیارهای ورود و خروج، پرونده

۳۱۶ (۱۵۸ زن و ۱۵۸ مرد) زوج (۶۳۲ کروموزوم) با CBC مختل (MCV < ۸۰ و MCH < ۲۷) و الکتروفورز غیر طبیعی (شامل $HgbA_2$ > ۳/۵ یا HgbF بالا) -که در آزمایشگاه و مرکز مشاوره تالاسمی بابلسر شناسایی شدند- جهت DNA-analysis به مراکز ژنتیک ارجاع شدند. در مرحله نهایی، تجزیه و تحلیل آماری انجام شد. جمع‌آوری داده‌ها از پرونده‌های زوجین ناقل هموگلوبینوپاتی استخراج و اطلاعات وارد برنامه Excell و نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۱.۵ (version 11.5, SPSS Inc., Chicago, IL) شد.

یافته‌ها

در این تحقیق بررسی‌ها روی ۶۳۲ کروموزوم (۳۱۶ نفر) بتامینور انجام شد. میانگین سنی مزدوجین ناقل بتاتالاسمی ۲۱/۷ سال، قومیت آن‌ها فارس و نژادشان ایرانی بود. سه نفر در بابلسر و دو نفر در فریدون‌کنار سکونت داشتند. نسبت سکونت شهری به روستایی ۱/۸ به ۱ بود و در مجموع ۹۸/۱ درصد نوع جهش شناسایی گردید و نوع موتاسیون در ۶ نفر (۱/۹ درصد) قابل شناسایی نبود که در بین جهش‌های شناسایی شده، IVSII-۱ (G > A) شایع‌ترین موتاسیون (۷۳/۲ درصد) بود. در مجموع ۴ موتاسیون شایع IVSII-۱ (G > A)، C۲۲ (G > T)، C۳۰ (G > C) و C۸ (-AA) به طور تقریبی ۹۰ درصد و ۱۵ موتاسیون دیگر فقط ۱۰ درصد جهش‌های این منطقه را تشکیل دادند. موتاسیون‌های نادری که در این منطقه شناسایی شدند شامل C۲۶ (HgbE)، C۶ (HgbS)، IvSI-۱۳۰ (G > A)، (G > A) و IVSII-۴۸۴ (C > A) بود که حدود ۵ درصد موتاسیون‌های این منطقه را تشکیل داده بود (جدول شماره ۲).

بحث

تالاسمی در سطح مولکولی از هتروژنی بالایی برخوردار است و جهش‌های متعددی برای آن گزارش شده است، اما با وجود این هتروژنی، در هر جمعیتی الگوی جهشی خاصی دارد؛ به طوری که ۱۰-۵ جهش، شایع‌ترین جهش‌های هر منطقه را تشکیل می‌دهد. فراوانی مشاهده شده در شش جهش شایع‌تر منطقه مدیترانه (IVSI-۱۱۰، IVSI-۶، IVSI-۱، IVS-۷۴۵، (G-A) و C۳۹) بود که در مجموع علت ایجاد ۹۰ درصد موارد بیماری بتاتالاسمی ماژور هستند. در این مطالعه که زنجیره بتاگلوبین در مزدوجین ناقل بتا بررسی گردید، میزان شیوع جهش ژنی IVSII-۱ (G-A) ۷۳/۲ درصد بود و در مجموع ۴ موتاسیون شایع IVSII-۱ (G > A)، C۲۲ (G > T)، C۳۰ (G > C) و C۸ (-AA) به طور تقریبی ۹۰ درصد و ۱۵ موتاسیون دیگر فقط ۱۰ درصد جهش‌های این منطقه را تشکیل می‌دهد.

موتاسیون‌های نادری که در این منطقه شناسایی شدند شامل C۲۶ (HgbE)، C۶ (HgbS)، IvSI-۱۳۰ (G > A) و IVSII-۸۴۸ (C > A) می‌باشد که حدود ۵ درصد موتاسیون‌های این منطقه را تشکیل می‌دهد و در دیگر مناطق کشور گزارش نشده‌اند. توجه به این نکته مهم است که موتاسیون C۲۶ و C۶ به ترتیب مطرح کننده HgbE و آنمی سیکل سل می‌باشد؛ همچنین جهش IVS-del ۲۵ در این افراد دیده نشده است که در سطح استان شناسایی گردید. در این مطالعه هم ۷۵/۵ درصد شیوع مربوط به بررسی ژنی مزدوجین ناقل بتاهموگلوبینوپاتی موتاسیون‌های مدیترانه‌ای بود که از نظر شیوع برخی بسیار شایع و برخی بسیار نادر بودند (جدول شماره ۳).

بررسی موتاسیون‌های بتاگلوبین در شمال شرق مازندران توسط هاشمی سوته و همکاران انجام شد که بر طبق نتایج، شایع‌ترین جهش IVSII-۱ (G > A) با فراوانی ۶۸/۳ درصد گزارش گردید. جهش‌های Codon۳۰ (G > C)، Codon۲۲.۲۳.۲۴ (-۷bp)، Codon۲۲ (G > A)، (-AA) C۸ و IVSII-۱ (G > A) در ۸۳ درصد موتاسیون‌های ژن بتاگلوبین در بیماران تالاسمی مشاهده شد (۱۶). درخشنده پیکر و همکاران در مطالعه‌ای ۱۳ موتاسیون را گزارش کردند که در ۹۰ درصد ساکنین مازندران مشاهده شده است (۱۷). نتایج پژوهشی که کیانی و همکاران در مورد تعیین شیوع جهش‌های ژن بتاگلوبین در بیماران تالاسمی ماژور استان لرستان انجام دادند حاکی از آن بود که جهش Codon ۳۶/۳۷-T با شیوع ۳۳/۸۴ درصد، شایع‌ترین جهش منطقه است و به دنبال

جدول شماره ۲: مقایسه فراوانی موتاسیون‌های بتاتالاسمی در بابلسر و سایر مناطق کشور

موتاسیون	تعداد	فراوانی (درصد) / CI (۹۵ درصد)	مازندران	گیلان، گلستان و مازندران	سیستان و بلوچستان	زنجان	آذربایجان غربی
IVSII-۱ (G > A)	۲۳۱	۷۳/۳ ۷۵/۳–۷۱/۳	۶۸/۳۰	۶۲/۱	۱/۴	۱۳/۰	۲۱/۰
C۳۰ (G > C)	۲۰	۶/۳۳ ۵/۲–۷/۴	۳/۷۵	۷/۵	–	۰/۹	–
C۲۲ (G > T)	۲۰	۶/۳۳ ۵/۲–۷/۴	۶/۲۵	۳/۴	–	–	–
C۸ (–AA)	۱۲	۳/۸ ۲/۸–۴/۸	۵/۰۰	۰/۶	۰/۷	–	۸/۰
C۲۶	۷	۲/۲۱ ۱/۱–۳/۳	–	–	–	–	–
IVSI–۵ (G > C)	۴	۱/۲۶ ۰/۰۲–۲/۳۲	۲/۹۰	۲/۹	۷۶/۰	۳/۸	۵/۴
IVSI–۱۱۰ (G > A)	۲	۰/۶۳ ۰/۵–۰/۷۶	۱/۷۰	۱/۷	–	۲۹/۰	۱۸/۰
C۶	۲	۰/۶۳ ۰/۵–۰/۷۶	–	–	–	–	–
C۴۴ (–C)	۲	۰/۶۳ ۰/۵–۰/۷۶	–	–	۰/۷	–	۴/۰
IVSI–۱ (G > A)	۱	۰/۳۱ ۰/۲–۰/۴۲	۲/۰۰	۰/۶	۰/۷	۱۲/۰	۵/۷
IVSI–۶ (T > C)	۱	۰/۳۱ ۰/۲–۰/۴۲	–	–	۲/۹	۲/۹	۲/۰
IVSII–۸۴۸ (C > A)	۱	۰/۳۱ ۰/۲–۰/۴۲	–	–	–	–	–
IVSII–۷۴۵ (C > G)	۱	۰/۳۱ ۰/۲–۰/۴۲	۰/۴۰	۴/۰	۰/۱	–	۱/۰
IVSI–۱۳۰ (G >A)	۱	۰/۳۱ ۰/۲–۰/۴۲	–	–	–	–	–
C۳۹ (C > T)	۱	۰/۳۱ ۰/۲–۰/۴۲	۰/۸۰	۰/۰	۱/۴	–	۲/۰
C۳۶–۳۷ (–T)	۱	۰/۳۱ ۰/۲–۰/۴۲	۰/۴۰	۰/۰	۰/۱	۶/۷	۲/۰
C۵ (–CT)	۱	۰/۳۱ ۰/۲–۰/۴۲	۰/۴۰	۰/۰	۰/۵	۵/۷	۵/۰
Fr۸/۹ (+G)	۱	۰/۳۱ ۰/۲–۰/۴۲	۱/۶۰	–	۳/۷	۶/۷	۵/۰
C۲۵–۲۶ (+T)	۱	۰/۳۱ ۰/۲–۰/۴۲	–	۹/۸	–	۰/۹	۱/۰
ناشناخته	۶	۱/۹ ۰/۷–۳/۱	۳/۷۰	۹/۸	۱۳/۳	۱۳/۴	۵/۰
سایر موارد	–	–	۳/۷۰	۵/۱	۱/۰	۰/۵	۸/۳

CI: Confidence interval

جدول شماره ۳: بررسی فراوانی میانگین متغیرهای خونی در ناقلین بتاتالاسمی

متغیرها	محدوده	میانگین	CI (۹۵ درصد)
RBC	۴/۱–۶/۵	۵/۴۵	۴/۵–۳/۶
Hgb	۱۴/۵–۹/۱	۱۱/۸۰	۱۲–۴–۱۰/۹
MCV	۵۸/۰–۸۲/۰	۶۹/۲۰	۷۴–۵–۶۴/۵
MCH	۱۷/۰–۲۸/۰	۲۰/۲۰	۲۳/۴–۱۷/۴
HgbA۲	۳/۱–۷/۰	۴/۸۰	۵/۸–۳/۸
HgbF	۰/۵–۹۸/۰	۲/۲۰	۱/۸–۲/۵

CI: Confidence interval; RBC: Red blood cells; Hgb: Hemoglobin;
MCV: Mean corpuscular volume
MCH: Mean corpuscular hemoglobin; HgbF: Hemoglobin fetal

آن چهار جهش IVSII-۱ (G>A)، (+G) ۸/۹ (Fr) Frameshift codons، IVS-I-۱۱۰ (G > A) و (G > C) IVS-I-۵ به ترتیب با شیوع ۲۷/۶۴، ۱۱/۵۳، ۱۰/۷۶ و ۴/۴۷ درصد در رتبه‌های بعدی قرار دارند (۱۸). در بررسی موتاسیون‌های بتاگلوبین در بیماران مبتلا به تالاسمی استان آذربایجان شرقی و کردستان که توسط عرب و همکاران انجام شد، جهش IVSII-۱ (G>A) با فراوانی ۵۰/۷ درصد و ۷ جهش (+G) ۸/۹ (Fr)، Codon۴۴ (-C)، IVSI-۶ (T > C)، (G > C) IVSI-۵، IVSI-۱۱۰ (G > A) و Codon۳۰ بیشتر از ۹۵ درصد بیماران را پوشش می‌دهد (۱۹).

ژن IVSII-۱ (G>A) با ۳۳/۹ درصد شایع‌ترین جهش در ایران است. کاهش فراوانی آن از سمت شرق به غرب و از شمال به جنوب دیده می‌شود که نشان دهنده این موضوع است که ایران منشأ این جهش ژنی می‌باشد. شایع‌ترین موتاسیون‌های زنجیره بتاگلوبین در مناطق مختلف کشور در جدول شماره ۴ ارایه شده است.

جهش‌های شایع کشورهای همسایه نیز نمای متفاوتی با جهش‌های ایران دارد. جدول شماره ۵ شایع‌ترین موتاسیون‌های زنجیره بتاگلوبین را در کشورهای مناطق مدیترانه نشان می‌دهد (۲۱-۱۹).

نتایج به دست آمده از این مطالعه نشان می‌دهد که جهش IVSII-۱ (G>A) شایع‌ترین جهش زنجیره بتاگلوبین مشابه سایر بررسی‌های استان‌های شمال کشور می‌باشد، اما فراوانی جهش‌های این منطقه دارای طیف متنوعی است که می‌تواند به دلیل مهاجرت باشد. به خصوص موتاسیون‌های C۲۶ و C۶ به ترتیب مطرح کننده HgbE و آنمی سیکل سل می‌باشد که HgbE C۲۶ تاکنون فقط در مطالعات این منطقه گزارش شده است. همچنین این مطالعه نشان می‌دهد که C۶ (HgbS) در ناحیه شمالی کشور به طور پراکنده وجود دارد (۲۳، ۲۲).

جدول شماره ۴: شایع‌ترین موتاسیون‌های زنجیره بتاگلوبین در مناطق کشور

مناطق کشور	موتاسیون	درصد شیوع
بابلسر	IVSII-۱ (G>A)	۷۲/۳
مازندران	IVSII-۱ (G>A)	۶۸/۳
تهران	IVSII-۱ (G>A)	۴۲/۵
زنجان	IVSII-۱۱۰ (G>A)	۲۹/۵
لرستان	C۳۶/۳۷ (G)+	۳۳/۸
خوزستان	IVSII-۱ (G>A)	۳۴/۵
بوشهر	I-IVS-۲۵ bp del	۲۸/۳
فارس	IVSII-۱ (G>A)	۴۱/۵
اصفهان	IVSII-۱ (G>A)	۳۱/۵
هرمزگان	IVSII-۵ (G > C)	۶۹/۰
سیستان و بلوچستان	IVSII-۵ (G > C)	۶۵/۰
آذربایجان غربی	IVSII-۱ (G>A)	۲۱/۰
ارومیه	IVSII-۱ (G>A)	۵۱/۰

جدول شماره ۵: شایع‌ترین موتاسیون‌های زنجیره بتاگلوبین در کشورهای مناطق مدیترانه

کشورهای مختلف	موتاسیون	درصد
ایران	IVSII-۱ (G>A)	۳۳/۹
ترکیه	IVSII-۱۱۰ (G>A)	۳۹/۳
جمهوری آذربایجان	IVSII-۱ (G>A)	۲۱/۲
هندوستان	IVSII-۱ (G>A)	۳۵/۰
لبنان	IVSII-۱۱۰ (G>A)	۴۰/۰
سیسیل	IVSII-۱۱۰ (G>A)	۲۵/۰
کشورهای عربی	IVSII-۱۱۰ (G > A)	۴۲/۰
	IVSII-۱ (G>A)	۲۷/۰
پاکستان	(Fr) ۸/۹	۴۱/۳ (در شمال)
	IVSI-۵ (G > C)	۵۲/۲ (در جنوب)

آن‌چه که حایز اهمیت است، میزان شیوع ژن‌های نادر زنجیره بتاگلوبین این منطقه می‌باشد که با دیگر مناطق تا

حدودی متفاوت است. با توجه به اهمیت شناسایی دقیق و سریع بررسی سلولی- مولکولی این ژن‌ها و عدم شناسایی موتاسیون، ۲ درصد افراد این مطالعه می‌توانند مطرح کننده موتاسیون‌های جدید در زنجیره بتاگلوبین باشند.

References

1. Forget BG, Bunn HF. Classification of the disorders of hemoglobin. Cold Spring Harb Perspect Med 2013; 3(2): a011684.
2. Saki N, Dehghani Fard A, Kaviani S, Jalali Far M, Mousavi S, AL-Ali K. Beta Thalassaemia: Epidemiology, diagnostic and treatment approach in Iran. Genetics in the 3rd Millennium 2012; 10(1): 2675-83.
3. Weatherall DJ. The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. Blood 2010; 115(22): 4331-6.
4. Nussbaum R, McInnes RR, Willard HF. Thompson & Thompson Genetics in Medicine. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2007.
5. Thalassaemia International Federation. Guidelines for the clinical management of thalassaemia. Strovolos, Cyprus: Thalassaemia International Federation; 2008.
6. Muncie HL, Campbell J. Alpha and beta thalassaemia. Am Fam Physician 2009; 80(4): 339-44.
7. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis 2010; 5: 11.
8. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ 2008; 86(6): 480-7.
9. Vichinsky EP. Changing patterns of thalassaemia worldwide. Ann N Y Acad Sci 2005; 1054: 18-24.
10. Abolghasemi H, Amid A, Zeinali S, Radfar MH, Eshghi P, Rahiminejad MS, et al. Thalassaemia in Iran: epidemiology, prevention, and management. J Pediatr Hematol Oncol 2007; 29(4): 233-8.
11. Giardine B, van BS, Kaimakis P, Riemer C, Miller W, Samara M, et al. HbVar database of human hemoglobin variants and thalassaemia mutations: 2007 update. Hum Mutat 2007; 28(2): 206.
12. Christianson AL, Howson CP, Modell B. March of Dimes Global Report on Birth Defects: The Hidden Toll of Dying and Disabled Children. White Plains, NY: March of Dimes Birth Defects Foundation; 2006.
13. Iranian Blood Transfusion Organization. The thalassaemia in Iran [Online]. [cited 2013]; Available from: URL: http://www.ibto.ir/HomePage.aspx?TabID=3937 &Site=ibto&Lang=fa-IR/ (Persian).
14. Modell B. Educational Materials on Haemoglobinopathies: Alpha Thalassaemia. Geneva, Switzerland: World Health Organization, Hereditary Diseases Programme; 1984.
15. Center for Disease Control, Department of Genetics. Appearance of management for major beta thalasemia incidence in Iran. Tehran, Iran: Seda Publication; 2004. (Persian).
16. Hashemi Soteh MB, 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(67): 17-25. (Persian).
17. Derakhshandeh-Peykar P, Akhavan-Niaki H, Tamaddoni A, Ghawidel-Parsa S, Naieni KH, Rahmani M, et al. Distribution of beta-thalassaemia mutations in the northern provinces of Iran. Hemoglobin 2007; 31(3): 351-6.
18. Kiani AA, Mortazavi Y, Zeinali S, Shirkhani Y, Delfan G, Kashi M. Prevalance of the common mutations beta thalassaemia patients in Lorestan provience. Cell J Yakhteh 2006; 8(2): 88-91. (Persian).
19. Arab A, Karimipoor M, Rajabi A, Hamid M, Arjmandi S, Zeinali S. Molecular characterization of beta-thalassaemia intermedia: a report from Iran. Mol Biol Rep 2011; 38(7): 4321-6.
20. Hosseinpour Feizi MA, Hosseinpour Feizi AA, Pouladi N, Haghi M, Azarfam P. Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences & Health Services. Med J Tabriz Univ Med Sci 2008; 30(4): 33-6. (Persian).
21. Mortazavi Y, Taheri S, Derakhshandeh J, Zeinali S. Characterization of Beta globin Gene Mutations in Zanjan Province: an Introduction to Prenatal Diagnosis of Thalassemia. J Zanjan Univ Med Sci 2008; 16(63): 1-10. (Persian).
22. Valizadeh F, Deylami A. Prevalence of Hemoglobin E in Premarital Screening, Babolsar, Iran (2006-2011). J Mazandaran Univ Med Sci 2013; 23(101): 11-8. (Persian).
23. Valizadeh F, Mousavi A, Hashemi-Soteh MB. Prevalence of hemoglobinopathies in premarriage individuals referred to Babolsar, Iran (2006-09). J Gorgan Uni Med Sci 2012; 14(1): 106-12. (Persian).