

A Review on Thalassemia and Related Complications

Mohammad Reza Mahdavi¹,
Mohammad Taher Hojjati²,
Payam Roshan²

¹ Assistant Professor, Department of Medical Laboratory Sciences, Thalassemia Research Center, Faculty of Medicine, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² MSc in Medical Laboratory Sciences, Sari, Iran

(Received June 20, 2013 ; Accepted January 30, 2013)

Abstract

Thalassemia is a highly progressive hemolytic anemia with different levels of complexity in patients. In thalassemia, reduced level of synthesis of hemoglobin chains results in an imbalanced production of alpha and beta globin chains, and sedimentation of unpaired chains inside red blood cells is the beginning of complications among thalassemia patients. Nowadays compatible blood transfusion is the main approach in treatment of the disease, however, major problems of the patients, results from this treatment, and the most pronounced one is iron overload, which influences the function of different organs including cardiovascular, endocrine and coagulation systems. The major causes of iron overload are non-effective erythropoiesis, frequent blood transfusion, and increased iron absorption through intestine. In order to prevent iron deposition in vital organs, blood transfusions and iron chelation therapy could significantly increase the life expectancy of thalassemia patients. Today, bone marrow transplantation, molecular identification of RBC surface antigens to find the most compatible blood for the patient, and replacing old medications with newly developed ones, are very promising in reducing the dependence of patients on blood transfusion.

Keywords: Alpha thalassemia, beta thalassemia, hemolytic anemia

J Mazand Univ Med Sci 2013; 23(103): 139-149 (Persian).

مروری بر تالاسمی و عوارض ناشی از آن

محمد رضا مهدوی^۱محمد طاهر حجتی^۲پیام روشن^۲

چکیده

تالاسمی، کم‌خونی همولیتیک شدیداً پیش‌رونده با توارث ناهمگون و شدت‌های مختلف می‌باشد. در تالاسمی کاهش ساخت هر کدام از زنجیره‌های گلوبین، موجب به هم خوردن نسبت میان زنجیره‌های آلفا و بتا می‌گردد و رسوب زنجیره‌های جفت نشده در گلبول‌های قرمز آغاز مشکلات بیماران تالاسمی می‌باشد. علی‌رغم این که در حال حاضر تزریق واحدهای خونی سازگار مهم‌ترین روش درمانی در این بیماری می‌باشد، عمده عوارض به وجود آمده در این بیماران از تزریق واحدهای خونی می‌باشد که مهم‌ترین آن‌ها اضافه بار آهن می‌باشد که موجب اختلال در عملکرد بافت‌های آسیب دیده از این عارضه مثل اختلالات قلبی و عروقی، اندوکراین و انعقادی می‌گردد. سه علت عمده برای پدیده اضافه بار آهن را می‌توان از اریتروپویز غیر مؤثر، تزریق خون‌های متعدد و افزایش جذب روده‌ای آهن نام برد. درمان توأمان تزریق خون و آهن‌زدایی جهت جلوگیری از رسوب ذرات آهن در بافت‌های حیاتی، باعث افزایش چشم‌گیر طول عمر بیماران تالاسمی شده است. امروزه پیوند مغزاستخوان، تعیین مولکولی وجود آنتی ژن‌های سطحی گلبول‌های قرمز جهت تزریق واحدهای خونی هرچه سازگارتر و استفاده از فراورده‌های دارویی جدید در کاهش وابستگی این بیماران به خون در درمان بیماران تالاسمی می‌تواند امید بخش باشد.

واژه‌های کلیدی: تالاسمی آلفا، تالاسمی بتا، کم‌خونی همولیتیک

مقدمه

این مناطق را شامل می‌گردد (۱). تالاسمی اختلالی است که به واسطه کاهش یا عدم ساخت زنجیره‌های گلوبین به وجود می‌آید. این کاهش ساخت، نتیجه جهش در ژن‌های زنجیره‌های گلوبین بوده و موجب اختلال در امر اکسیژن رسانی در بیماران مبتلا می‌گردد (۲). در شرایط فیزیولوژیک، ژن‌های آلفا و بتا بیش‌ترین نقش را در ساخت زنجیره هموگلوبین دارند. دو جفت ژن آلفا و یک جفت ژن بتا در سنتز و شکل‌دهی زنجیره‌های نرمال هموگلوبین مشارکت دارند (۳). طبقه‌بندی این

در حدود ۵ درصد از جمعیت دنیا دچار بیماری‌های مربوط به هموگلوبین می‌باشند که در این میان ناقلین تالاسمی‌ها در حدود ۱/۷ درصد را تشکیل می‌دهند. این بیماری هر دو جنس مرد و زن را به صورت یکسان تحت تأثیر قرار می‌دهد و در حدود ۴/۴ مورد از هر ۱۰۰۰۰ تولد را شامل می‌شود. تالاسمی آلفا بیش‌تر در ساکنان آفریقا و آسیای جنوب شرقی و تالاسمی بتا بیش‌تر در مناطق مدیترانه‌ای دیده شده است و در مجموع در حدود ۵ درصد تا ۳۰ درصد از جمعیت

E-mail: mahdavi899@gmail.com

مؤلف مسئول: محمد رضا مهدوی - ساری: کیلومتر ۱۸ جاده خزرآباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده پزشکی

۱. استادیار، گروه علوم آزمایشگاهی، مرکز تحقیقات تالاسمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

۲. کارشناس ارشد علوم آزمایشگاهی، ساری، ایران

تاریخ دریافت: ۱۳۹۱/۱۱/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۱/۱۲/۸ تاریخ تصویب: ۱۳۹۲/۴/۹

بیماری نیز بر اساس کاهش یا عدم تولید هر کدام از زنجیره‌های گلوبین α , β , δ و $\delta\beta\gamma$ صورت می‌پذیرد (۴).

بیماران مبتلا با علائم و نشانه‌های آنمی مزمن و شدید، عدم رشد مناسب، بزرگی طحال و کبد و اختلالات استخوانی به ویژه در سر و صورت که همراه با تغییر قیافه می‌باشد مشخص می‌گردند (۵). بر اساس آمارهای انجمن تالاسمی، در ایران ۱۸/۶۱۶ بیمار مبتلا به تالاسمی زندگی می‌کنند که استان‌های مازندران و فارس دارای بیشترین تعداد بیمار می‌باشند (۶). بر همین اساس در استان مازندران حدود ۲۵۰۰ بیمار تالاسمی از خدمات بهداشتی و درمانی استفاده می‌نمایند. گزارشات متعدد رسمی و غیر رسمی بیانگر فراوانی بیش از ده درصدی ناقلین بتا-تالاسمی در استان مازندران می‌باشد (۷). امروزه با وجود تمهیداتی که به کار بسته شده اند، هنوز کودکان و نوجوانانی در جامعه از این بیماری رنج می‌برند (۸). در این مقاله مروری بر آنیم تا به همراه بیان خصوصیات انواع مختلف تالاسمی، به ذکر مشکلات و پیچیدگی‌هایی که مبتلایان به این بیماری با آن مواجه هستند پردازیم.

تالاسمی آلفا

تالاسمی آلفا یکی از شایع‌ترین اختلالات هموگلوبینی در دنیا می‌باشد که بیش‌تر در مناطق آفریقایی، آسیای جنوب شرقی و خاورمیانه شیوع دارد (۹). مجموعه ژنی آلفاگلوبین با طولی در حدود ۳۰ کیلو باز بر روی کروموزوم ۱۶ قرار دارد و به واسطه چهار لوکوس ژنی به ارث می‌رسد. بررسی تالاسمی آلفا در سطح مولکولی نشان می‌دهد که این بیماری عمدتاً ناشی از حذف قطعات متغیری از یک یا دو ژن آلفا در مجموعه ژنی آلفا می‌باشد (۱۰). دو قطعه ژنی آلفاگلوبین ($\alpha 1$ و $\alpha 2$) روی یک کروموزوم در دو جایگاه ژنی بسیار همسان به اندازه دو واحد ۴ کیلو بازی جای دارند که توالی آن‌ها در حین تکامل حفظ شده

است. این توالی‌های همسان به وسیله عناصری غیر همسان از هم جدا شده‌اند. نوترکیبی‌های بین‌اللی می‌تواند موجب حذف ژن‌ها شده که یکی از مکانیسم‌های مسوول کاهش سنتز زنجیره آلفا در تالاسمی آلفا می‌باشد (۱۱). شدت بیماری حاصله به تعداد ژن‌های درگیر بستگی دارد. به افراد فاقد یک ژن آلفا، α^+ thal؛ به افرادی که دو ژن آلفای خود را از یک کروموزوم (وضعیت سپس) از دست داده‌اند، α^{00} thal؛ و به افرادی که دو ژن آلفای خود را به صورت یک ژن از هر کروموزوم (وضعیت ترانس) از دست داده‌اند، α^+ thal homozygote⁺ اطلاق می‌گردد که در این حالات افراد مبتلا غالباً بدون علامت یا دارای کم‌خونی حد واسطه بوده اما بیش‌تر آن‌ها دارای گلبول‌های قرمز میکروسیتیک ($MCV < 80 fL$) می‌باشند. در صورتی که سه ژن آلفا حذف شده باشد (بیماری Hb-H) فرد مبتلا نمایی از تالاسمی اینترمدیا را که با کم‌خونی متوسطی همراه می‌باشد نشان می‌دهد. حذف کامل هر چهار ژن آلفا موجب ایجاد بیماری هیدروپس فتالیس شده که با مرگ داخل رحمی جنین همراه می‌باشد. بیش از ۹۵ درصد از موارد تالاسمی آلفا از نوع حذفی است. از شایع‌ترین حذف‌های آلفا می‌توان از انواع آسیای جنوب شرقی (SEA^- -)، مدیترانه‌ای (MED^- -)، ($\alpha^{20.5}$) و فیلیپینی (FIL^- -) نام برد که حذف‌های دو ژنی می‌باشند. از شایع‌ترین انواع حذف‌های تک ژنی نیز می‌توان به ($\alpha^{3.7}$ -) و ($\alpha^{4.2}$ -) اشاره کرد. در این میان برخی از جهش‌های نقطه‌ای نیز می‌توانند عامل ایجاد این ناهنجاری شوند (۱۳-۱۲). چهار جهش نقطه‌ای شایع در این ژن به ترتیب عبارتند از:

PolyA-1 [$\alpha PA-1(AAATAAA \rightarrow AATAAG)$]
 PolyA-2 [$\alpha PA-2(AAATAAA \rightarrow AATGAA)$],
 Hb Constant Spring [HbCS ($\alpha CS\alpha/\alpha CS\alpha$)
 TAA \rightarrow CAA]
 Pentanucleotide deletion [$\alpha-5nt$ del
 (GAGGTGAGG \rightarrow GAGG)]

به صورت نقطه‌ای، حذف یا وارد شدن نوکلئوتید یا الیگونوکلئوتید و در نتیجه تغییر در ساختار ژن می‌باشد. در مطالعات صورت گرفته در ایران تاکنون در حدود ۶۰ نوع جهش در ژن بتا تالاسمی در این منطقه شناسایی شده است که از این تعداد ۲۶ جهش در اگزون ۱ و مناطق بالادست (upstream) آن می‌باشند (۲۲). شایع‌ترین جهش تالاسمی بتا در ایران (A<IVSII-1(G) است (۲۳). مراقبت از این بیماران با تزریق خون منظم و استفاده از درمان‌های ضد گران باری و رسوب آهن انجام می‌گیرد. البته هم‌اکنون پیوند مغز استخوان نیز از روش‌های درمانی این بیماری محسوب می‌گردد (۱۸).

مشکلات و عوارض بیماری تالاسمی

در تالاسمی کاهش ساخت هر کدام از زنجیره‌های گلوبین، موجب به هم خوردن نسبت میان زنجیره‌های آلفا و بتا می‌گردد و رسوب زنجیره‌های جفت نشده در گلبول‌های قرمز آغاز مشکلات بیماران تالاسمی می‌باشد (۳). در این جا به اختصار به مکانیسم و علل ایجاد برخی از عوارض پرداخته می‌شود.

اضافه بار آهن

بسیاری از مشکلات بیماران تالاسمی ناشی از اضافه بار آهن و نقش تخریبی آن در بدن آن‌ها می‌باشد (۲۴). سه علت عمده برای این پدیده در نظر گرفته شده است: اریتروپویز غیر مؤثر، تزریق خون‌های متعدد و افزایش جذب روده‌ای آهن موارد اول و دوم به دلیل تخریب بیش از حد گلبول‌های قرمز و مورد اخیر ناشی از وجود آنمی مزمن است (۲۵، ۲۶). علت وجود آهن اضافه در بیماران تالاسمی، تکمیل ظرفیت (اشباع شدن) پروتئین ترانسفرین به عنوان حامل آهن در بدن می‌باشد که در نتیجه آن آهن آزاد (non-transferrin bound iron) در خون و بافت‌های بدن تجمع می‌یابد که عاملی بالقوه در تولید ترکیبات مضر برای بافت‌های بدن می‌باشد. از میان این ترکیبات می‌توان به گروه هیدروکسیل (OH^-) اشاره کرد. هیدروکسیل در حالت طبیعی در بدن از کاتالیز

نوع PolyA-2 شایع‌ترین جهش نقطه‌ای در ایران (۱۴، ۱۵) و جهش‌های ($-\alpha^{3.7}$)، ($-\alpha^{4.2}$) و ($-\text{MED}$) در نوع حذفی، به ترتیب دارای بیش‌ترین شیوع در کشور ما می‌باشند (جدول شماره ۱) (۱۴، ۱۶).

جدول شماره ۱: شیوع ژنتیکی تالاسمی آلفا در مناطق مختلف ایران

منطقه	جهش‌های شایع
شمال	$-\alpha^{3.7}$, $\alpha^{\text{PolyA-2}}$, $\alpha^{4.2}$, α^{5nt} , $-\text{MED}$
شمال غرب	$-\alpha^{3.7}$, α^{5nt} , $\alpha^{\text{PolyA-2}}$
شمال شرق	$-\alpha^{3.7}$
مرکزی	$-\alpha^{3.7}$, $-\alpha^{4.2}$, α^{5nt}
غرب	$-\alpha^{3.7}$, $-\text{MED}$, $\alpha^{\text{PolyA-2}}$
جنوب غرب	$-\alpha^{3.7}$, $-\text{MED}$, $\alpha^{\text{PolyA-2}}$
جنوب شرق	$-\alpha^{3.7}$, α^{CD19}
جنوب	$-\alpha^{3.7}$, α^{CD19}

تالاسمی بتا

تالاسمی بتا نوعی اختلال هموگلوبین می‌باشد که مانند تالاسمی آلفا موجب کاهش یا عدم تولید هموگلوبین می‌شود. ژن کدکننده این زنجیره روی بازوی کوتاه کروموزوم ۱۱ بوده و در حدود 50 Kb می‌باشد. این ژن شامل سه اگزون می‌باشد که به وسیله دو اینترون از هم جدا شده‌اند (۱۸، ۱۹). تاکنون بیش از ۷۰۰ جهش در ژن بتا گزارش شده است و تخمین زده می‌شود که ۱/۵ درصد از جمعیت جهان یعنی در حدود ۲۰۰ میلیون نفر حامل ژن تالاسمی بتا باشند (۱۹، ۲۰). این بیماری به واسطه ایجاد جهش‌های نقطه‌ای و به میزان کم تر حذف ژن زنجیره بتا گلوبین ایجاد شده، به صورت اتوزومی مغلوب منتقل می‌شود. تالاسمی بتا بر اساس تظاهرات بالینی به سه گروه مینور، اینتر مدیا و ماژور تقسیم می‌شود که مورد اخیر که شدیدترین نوع کم خونی در این گروه از بیماران می‌باشد از به ارث رسیدن دو آلل معیوب به وجود می‌آید (β^0/β^0 یا β^0/β^+) (۲۱). تالاسمی اینترمدیا نوعی از تالاسمی بتا است که دامنه‌ای از حاملان بدون علامت تا بیماران وابسته به تزریق را شامل می‌شود. بیماران این گروه، در بیش‌تر موارد به تزریق خون منظم و همیشگی نیاز ندارند. بیش‌تر جهش‌های ژنی شناسایی شده مرتبط با تالاسمی اینترمدیا

H₂O₂ ایجاد می شود اما آهن آزاد موجب افزایش تولید آن می شود. هیدروکسیل، گروه یونی بسیار فعالی بوده و موجب صدمه به ماکرو مولکول‌های ساختاری موجود در بدن مانند لیپیدها، پروتئین‌ها و DNA و اختلال در عملکرد طبیعی هر کدام و ایجاد استرس‌های اکسیداتیو می‌گردد (۲۷، ۱۸).

آریمی قلبی

اختلالات قلبی به عنوان علت اصلی مرگ و میر در بیش از ۵۰ درصد از بیماران تالاسمی گزارش شده است (۲۸). دو ساز و کار عمده ساختار و عملکرد قلب را در بیماران تالاسمی تحت تأثیر قرار می‌دهد: انباشت آهن اضافی در درون سلول‌های قلبی و افزایش برون ده قلبی. اختلالات ناشی از مکانیسم اول موجب تأثیر بر میوکارد قلبی و هایپر تروفی در این لایه قلب می‌گردد. عملکرد معیوب بطن چپ قلب عمدتاً ناشی از این وضعیت است. مکانیسم بروز این اختلال به حساسیت میوکارد به رادیکال آزاد اکسیژن ناشی از آهن آزاد درون سلولی بر می‌گردد که در ادامه به اختلال عملکرد دیاستولی منجر می‌گردد. از سوی دیگر مکانیسم دوم که خود ناشی از وجود کم خونی مزمن و هایپوکسی ناشی از آن و واکنش بدن در افزایش سلول‌های رده اریتروئیدی می‌باشد موجب افزایش حجم خون می‌گردد. در این حالت قلب با افزایش برون ده خود این وضعیت را تعدیل می‌کند اما این مکانیسم در ادامه فعالیت خود منجر به فشار بیش تر به قلب به دلیل افزایش شدت و میزان انقباضات آن می‌گردد. متعاقباً این ساز و کار به افزایش مقاومت عروق ریوی و افزایش فشار ریوی و در نتیجه اختلال عملکرد بطن راست منجر می‌گردد (۳۱-۲۹). به طور خلاصه افزایش گران باری آهن، کم خونی مزمن، تخریب عروقی، افزایش مقاومت عروق ریوی و به تبع آن افزایش فشار ریوی، عفونت میوکارد و پریکارد را می‌توان از عوامل اصلی در بروز اختلالات قلبی در بیماران تالاسمی دانست (۳۲). این

اختلالات در هر سنی بعد از ۱۰ سالگی می‌توانند موجب اختلالات قلبی در این بیماران شوند، هر چند امروزه با پیشرفت روش‌های مراقبتی و درمانی، بروز این اختلال تا دهه‌های سوم و چهارم زندگی به تأخیر می‌افتد (۳۳).

اختلالات اندوکراین

اختلالات اندوکراین نیز از مشکلات متأثر از اضافه بار آهن در بیماران تالاسمی می‌باشد. هیپوفیز قدامی از اعضای بسیار حساس به رسوب آهن در بافت می‌باشد. این حساسیت موجب بروز اختلالات جدی در ساخت و ترشح هورمون‌های این غده می‌گردد (۳۴). در این میان هیپوگنادیسم، شایع‌ترین اختلال در این زمینه بوده، در بیش از ۷۰ درصد از بیماران تالاسمی دیده شده است. در این بیماران ساخت و ذخیره سازی هورمون‌های تیروئیدی بسیار کم تر از افراد سالم می‌باشد که این نقیصه با تأخیر در بلوغ، اختلالات باروری و عوامل مرتبط با آن‌ها همراه می‌باشد. لازم به ذکر است که بسیاری از مشکلات در این زمینه با اقدامات درمانی و هورمون-درمانی قابل برگشت می‌باشند (۲۸، ۳۵). کاهش میزان رشد از دیگر عوارض مشاهده شده در بیماران تالاسمی می‌باشد که اختلالات عوامل اندوکراین در بروز آن دخیل می‌باشند. تأخیر یا عدم رشد در حین بلوغ به کوتاهی قد منجر می‌گردد. هیپوتیروئیدیسم اولیه، هیپوپاراتیروئیدیسم در دهه دوم زندگی، کاهش توانایی ساخت استخوان و استئوپروز و دیابت از دیگر اختلالات این بیماران می‌باشند. در این میان تشخیص زودرس و اقدامات درمانی مناسب در کاهش اثرات این اختلالات بسیار مؤثر می‌باشد (۳۶).

بیش انعقادی

علت افزایش استعداد به مشکلات انعقادی (ترومبوفیلی) در بیماران تالاسمی هنوز در دست بررسی می‌باشد، هر چند می‌دانیم این بیماران به دلیل اختلالات

هیپاتیت C از سال ۱۹۹۵ در ایران، میزان شیوع آن به طور چشم‌گیری کاهش یافته است که میزان آن در دامنه‌ای در حدود ۷ تا ۶۴ درصد گزارش شده است (۴۵،۴۶).

استئوپروز (پوکی استخوان)

تقریباً تمامی بیماران تالاسمی به این عارضه دچار می‌شوند. از پیامدهای این عارضه می‌توان به شکستگی‌های متعدد و دردهای شدید استخوانی اشاره کرد (۴۷،۴۶). از آنجایی که تراکم مینرال استخوان‌های محوری سریع‌تر از استخوان‌های محیطی در دوران بلوغ اتفاق می‌افتد مهره‌های کمری بیش‌تر از سایر بخش‌ها تحت تأثیر قرار می‌گیرند (۴۸). علل متعددی را برای این بیماری ذکر کرده‌اند که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به اختلالات و یا کمبود برخی از هورمون‌ها، اختلالات تغذیه‌ای، اضافه بار آهن و به تبع آن افزایش ذخایر آن، توسعه مغز استخوان به علت خون‌سازی بیش از حد، کاهش استخوان تراپکولار و نازکی کورتکی ثانوی به واسطه خون‌سازی غیر موثر را نام برد (۴۹،۵۰).

آلویمونیواسیون

بیماران تالاسمی به علت ماهیت بیماری نیاز به تزریق خون مداوم دارند. اما از آنجایی که فقط گروه‌های خونی ABO و RhD این بیماران مشخص می‌باشد لذا به مرور زمان آنتی‌بادی علیه زیرگروه‌های فرعی خونی در این افراد به وجود آیند که می‌توانند از علل مهم اکشن همولیتیک تأخیری گردند. مقدار این آنتی‌بادی‌ها با برخورد مکرر با آنتی‌ژن مربوطه ممکن است افزایش یافته و مشکلاتی را در تزریق خون این بیماران به وجود آورد. بیش‌تر این واکنش‌ها از نوع همولیتیک تأخیری بوده که علاوه بر کم‌خونی و عدم افزایش هموگلوبین پس از تزریق خون، باعث زردی و احساس خستگی مداوم در بیماران می‌شود (۵۱). اگر هر بار بیمار خون فاقد آن آنتی‌ژن دریافت نماید، میزان تیر آنتی‌بادی به مرور کاهش می‌یابد و از عوارض فوق

همولیتیک و عوارض ناشی از آن، دچار این مشکلات می‌گردند. فعال شدن پلاکت‌ها یکی از مهم‌ترین عوامل سلولی دخیل در این امر است: این پدیده از یک سو به دلیل برداشتن طحال و افزایش میزان پلاکت‌های در گردش خون و از سوی دیگر به واسطه افزایش مولکول‌های چسبندگی سطح پلاکتی مانند CD62P (P-selectin) می‌باشد (۳۷). افزایش بیان مولکول‌های چسبندگی سطح اندوتلیال (E-selectin)، افزایش تمایل اتصال گلبول‌های قرمز به جدار اندوتلیالی عروق به دلیل افزایش تظاهر فسفاتیدیل سرین به عنوان یک فاکتور پیش‌انعقادی قدرتمند، افزایش میزان فاکتور فون ویلبرانت پلاسما، افزایش فاکتورهای انعقادی و کاهش پروتئین‌های C، S و آنتی‌ترومبین III را نیز می‌توان از دیگر عوامل مؤثر در پیدایش این پدیده خطرناک در این بیماران دانست (۳۸،۳۹).

هیپاتیت

بیماران تالاسمی ماژور به علت دریافت طولانی مدت خون و فراورده‌های خونی در معرض انواع آلودگی‌های ویروسی از جمله هیپاتیت‌های ویروسی قرار دارند. امروزه با وجود استفاده از واکسن‌های هیپاتیت B برای اهدا کنندگان و بیماران تالاسمی، شیوع این بیماری ویروسی به شدت در بین این بیماران کاهش یافته است (۴۰). در برخی مطالعات انجام شده در سطح کشور در این زمینه، حتی میزان شیوع این عفونت در بیماران تالاسمی کم‌تر از جمعیت عمومی باشد (۴۱). اما به علت نبودن واکسن برای عفونت هیپاتیت C، ابتلاء به این بیماری هم‌چنان به عنوان یک معضل جدی در بین این بیماران به حساب می‌آید. این بیماری مهم‌ترین عامل هیپاتیت‌های ویروسی بعد از انتقال خون می‌باشد (۴۲). این ویروس از عوامل اصلی بروز سیروز کبدی در مبتلایان می‌باشد (۴۳). در مطالعات صورت گرفته میزان شیوع آن در بیماران تالاسمی بسیار بیش‌تر از عفونت‌های HBS و HIV گزارش شده است. با اجرای طرح غربالگری

کاسته می‌شود. از طرفی با یافتن نوع آنتی‌بادی و پیدا کردن شیوع این آنتی‌بادی‌ها در بین بیماران می‌توان برنامه‌ریزی برای انجام اقدامات پیشگیرانه را انجام داد (۵۲). طبق آخرین مطالعه انجام شده میزان بروز این عارضه در بیماران مرکز تالاسمی بوعلی سینای ساری در حدود ۴۰/۴ درصد گزارش شده است (۵۲). جهت کاهش آلوآنتی‌بادی علیه آنتی‌ژن گلبول قرمز حتماً بیماران قبل از اولین تزریق، بهتر است که گروه خونی Kell و زیرگروه‌های گروه خونی Rh تعیین بشود. هم‌چنین در صورت بروز آنتی‌بادی ضد این گروه‌های خونی، استفاده از روش میکروتاپینگ یا ژل متد استفاده شود، چون دقت این روش در تعیین هویت آنتی‌بادی‌ها بیش‌تر می‌باشد (۵۳).

روش‌های درمانی

طی سال‌های گذشته، کیفیت و طول مدت زندگی در بیماران تالاسمی وابسته به انتقال خون به دهه سوم زندگی انتقال پیدا کرده است. اما این افزایش طول عمر با عوارض و پیچیدگی‌هایی نیز همراه بوده است که بخشی از آن‌ها به درمان سنتی این بیماران به وسیله انتقال خون قابل نسبت دادن می‌باشد. در حال حاضر، تعدادی از گزینه‌ها برای مدیریت بیماران وجود دارد که از آن‌ها می‌توان به برداشتن طحال (splenectomy)، تزریق خون، درمان‌های شلات‌کننده آهن، تغییر بیان و تولید HbF، و پیوند سلول‌های بنیادی خونساز نام برد (۴۸). در ادامه با توجه تکراری بودن برخی از روش‌های درمانی فوق در بسیاری از مقالات موجود، به بررسی دو روش اخیر در درمان بیماران تالاسمی می‌پردازیم.

تغییر بیان و تولید HbF

در انسان جایگزینی HbA به جای HbF مدت کوتاهی پس از تولد صورت می‌گیرد که به واسطه سوئیچینگ ساخت ژن گاما به بتا گلوبین می‌باشد. این فرایند نیازمند تغییرات اختصاصی رده‌ای در بیان یا

عملکرد فاکتورهای نسخه‌برداری و فعالیت‌های بازسازی کروموزوم‌ها در سرکوب ژن گاما گلوبین و القای ژن بتا گلوبین می‌باشد (۵۴). افزایش HbF قادر به بهبود علائم بالینی در بیماران مبتلا به آنمی داسی شکل و تالاسمی می‌باشد. در بیماران مبتلا به آنمی داسی شکل افزایش میزان HbF موجب کاهش غلظت و هم‌چنین مانع از پلیمریزاسیون HbS می‌گردد. هم‌چنین در بتا تالاسمی افزایش میزان HbF موجب کاهش عدم تعادل بین زنجیره آلفا و بتا (به واسطه اختلال ساخت زنجیره بتا در این بیماری) شده که در نتیجه می‌تواند موجب کاهش تخریب گلبول‌های قرمز می‌گردد (۵۵). برخی از مواد شیمیایی و دارویی مثل هیدروکسی اوره (HU) قابلیت افزایش القای سنتز هموگلوبین جنینی در بزرگ‌سالی را دارا می‌باشند (۵۱). مطالعات نشان می‌دهد که تجویز HU بر افزایش میزان گاما گلوبین مؤثر بوده و اثرات درمانی بر بیماران بتا تالاسمی دارد و سبب بهبود علائم بالینی و هماتولوژیک در بیماران تالاسمی اینترمدیا شده است (۵۶). مکانیسم واقعی عملکرد HU در افزایش میزان HbF هنوز ناشناخته می‌باشد ولی در بیماران سیکل سل موجب کاهش بحران‌های دردناک و مرگ و میر در این بیماران می‌گردد (۵۷). مطالعات نشان می‌دهد که اثر درمانی HU بر بیماران تالاسمی با افزایش متوسط در سطح Hb همراه می‌باشد (۵۸). از طرفی بیماران دچار بتا تالاسمی به طور قابل ملاحظه‌ای دارای قابلیت‌های متفاوتی در توانایی تولید HbF می‌باشند (۵۹). در برخی از مطالعات به نقش احتمالی بین پلیمریسم هموزیگوت XmnI و جهش هموزیگوت IVS-II 1 (G-A) یا IVS I 5 (G>C) در افزایش پاسخ به HU اشاره شده است (۶۰-۶۲).

پیوند سلول‌های بنیادی خون ساز

پیوند سلول‌های بنیادی درمان پذیرفته شده برای تالاسمی ماژور می‌باشد. در این روش درمانی، سلول‌های بنیادی جدا شده از مغز استخوان فرد سالم، به

پزشکی جهت انجام تست‌های شناسایی بیماری‌های قبل از تولد مثل آمنیوسنتز، استراتژی سوم: انجام غربالگری کلیه مزدوجین قبل از سال ۱۳۷۶ به منظور شناسایی زوج‌های ناقل در مناطق با شیوع بالا (۶۷،۶۶).

بحث

در پایان می‌توان نتیجه‌گیری کرد که عوارض بیماری تالاسمی در طول زندگی فرد ایجاد می‌شود که برخی از آن‌ها ناشی از نقص ژنتیکی و موارد دیگر در اثر اقدامات درمانی چون انتقال خون‌های متعدد و منظم به وجود می‌آید. بنابراین در هنگام بررسی پیچیدگی‌های وابسته به بیماری تالاسمی در جامعه ما، تمهیداتی جدی در زمینه پیش‌گیری و فراهم نمودن امکانات مراقبتی و درمانی مناسب باید اندیشیده شود. در بحث پیش‌گیری، برنامه‌های مدون موجود، تأثیر قابل ملاحظه‌ای در کاهش تعداد بیماران در جامعه داشته است همچنین تشخیص قبل از تولد وضعیت جنین در زوج‌های ناقل ژن تالاسمی به وسیله آمنیوسنتز نیز در کاهش تولد بیماران تالاسمی ماژور تأثیر فراوانی داشته است.

در بحث اقدامات مراقبتی، توجه ویژه به تزریق خون‌های سازگار به بیماران - با افزایش طول عمر گلوبول‌های قرمز تزریق شده و در نتیجه کاهش نیاز سالانه به خون - می‌تواند عوارضی چون اضافه بار آهن را به میزان بسیار زیادی کاهش دهد. در حال حاضر، در بسیاری از جوامع، جهت یافتن خون مناسب برای بیماران، روش غربالگری آنتی‌بادی به صورت روزمره مورد استفاده قرار می‌گیرد که تا حدود زیادی از معضلات کاسته است. همچنین برخی از مراکز به کمک روش‌های مولکولی، به تعیین ژن‌های گروه خونی و تهیه پروفایل مخصوص برای هر بیمار روی آورده‌اند تا امید به زندگی در این بیماران تا حد ممکن افزایش یابد. همچنین با توجه به اهمیت بحث استئوپوروز در این بیماران، لزوم سنجش تراکم معدنی استخوان و باید در بررسی‌های معمول بیماران و اعمال روش‌های پیشگیری مانند هورمون درمانی

فرد بیمار انتقال داده می‌شود که این روش در درمان برخی از بیماری‌ها از جمله تالاسمی کاربرد دارد. این روش درمانی تقریباً در ۸۰ درصد از گیرندگان پیوند با موفقیت صورت گرفته است (۶۳). در این روش برای یافتن دهندگان واجد شرایط، آن‌ها را از نظر نزدیکی آنتی ژن‌های سطحی لکوسیتی (HLA) با گیرندگان پیوند مورد آزمایش قرار می‌دهند. هرچه میزان سازگاری این آنتی ژن‌ها در گیرنده و دهنده پیوند بیشتر باشد امکان موفقیت انجام پیوند مغز استخوان بیشتر می‌باشد و از رد شدن پیوند بمیزان زیادی کاسته می‌شود (۴۹). اما مهمترین و خطرناک‌ترین مساله در پیوند مغز استخوان پدیده ای بنام بیماری میهمان علیه میزبای (GVHD) می‌باشد که در انتها منجر به مرگ گیرنده پیوند می‌گردد. در این عارضه لنفوسیت‌های موجود در مغز استخوان دهنده پیوند به بافت‌های فرد گیرنده حمله کرده و موجب ایجاد ضایعات جبران ناپذیری در گیرنده می‌گردد که تا حدودی استفاده از این روش درمانی را مورد بحث قرار داده است (۶۵،۶۴).

اقدامات پیشگیرانه

طبق آمار منتشره از سوی سازمان انتقال خون ایران در ایران تعداد ۱۸۶۱۶ بیمار تالاسمی زندگی می‌کنند که هزینه درمان مستقیم هر کدام از این بیماران بسیار بالا بوده که توسط دولت تأمین می‌شود و سهم بسیار زیادی از بودجه کشور را به خود اختصاص می‌دهد (۶). با توجه به الگوی انتقال این بیماری که به وسیله دو فرد ناقل ژن تالاسمی ایجاد می‌گردد، طرح غربالگری قبل از ازدواج از سال ۱۳۷۶ در کشور مان در حال اجرا می‌باشد. در همین راستا سه استراتژی مهم در این زمینه پایه‌ریزی شده است: استراتژی اول: غربالگری کلیه زوج‌های داوطلب ازدواج قبل از اجرای عقد رسمی و اخذ مجوز ازدواج برای زوج‌های ناقل بر اساس دستورالعمل کشوری. استراتژی دوم: مراقبت از والدین دارای فرزندان تالاسمی ماژور و انجام مشاوره برای تنظیم خانواده و یا ارجای آن‌ها به آزمایشگاه‌های تشخیص

میزان HbF به واسطه داروهایی مثل هیدروکسی اوره جهت کاهش اريتروپوئز غير مؤثر نیز در برخی از بیماران موجب قطع وابستگی آنها با تزریق خون شد. هرچند هنوز تحقیقات زیادی در شناسایی عوامل ژنتیکی و محیطی تأثیر گذار در مقاومت به این دارو ها در دنیا در حال انجام می باشد.

دراز مدت و اصلاح رژیم غذایی و درمان زود هنگام استثنایی و استتویروز در این بیماران پیشنهاد می گردد. در مقوله درمان، امروزه پیوند مغز استخوان پاسخ درمانی مناسبی برای بسیاری از بیماری های ژنتیکی، از جمله تالاسمی می باشد. انجام پیوندهای موفق در سال های اخیر افق روشنی را برای آینده درمانی این بیماری نشان می دهد. هم چنین راهکار هایی مثل افزایش

References

- Muncie HL Jr, Campbell J. Alpha and beta thalassemia. *Am Fam Physician* 2009; 80(4): 339-344.
- Hojjati MT, Einollahi N, Nabatchian F, Pourfathollah AA, Mahdavi MR. Allele-specific oligonucleotide polymerase chain reaction for the determination of Rh C/c and Rh E/e antigens in thalassaemic patients. *Blood Transfus* 2011; 9(3): 301-305 (Persian).
- Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. *N Engl J Med* 2005; 353(11): 1135-1146.
- Weatherall DJ. Fortnightly review: The thalassaemias. *BMJ* 1997; 314: 1675.
- Kasper DL, Braunwald E, Hauser S, Longo D, Jameson JL, Fauci AS. *Harrison's principles of internal medicine*. 16th ed. New York: McGraw-Hill; 2005.
- Hashemi Sote 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 Mazand Univ Med Sci* 2008; 18(67): 17-25 (Persian).
- Ghotbi N, Tsukatani T. Evaluation of the national health policy of thalassaemia screening in the Islamic Republic of Iran. *East Mediterr Health J* 2005; 11(3): 308-318.
- Olivieri NF. Medical progress: The β -Thalassaemias. *N England J Med* 1999; 341: 99-109.
- Mahdavi MR, Kowsarian M, Karami H, Mohseni A, Vahidshahi K, Roshan P, et al. Prevalence of hemoglobin alpha-chain gene deletion in neonates in North of Iran. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2010; 14(10): 871-875.
- Reyes-Núñez V, Garcés-Eisele J, Jorge S, Kimura E, Ferreira-Costa F, Sonati Mde F, et al. Molecular characterization of alpha-thalassemia in the Mexican population. *Rev Invest Clin* 2006; 58(3): 234-236.
- Tang DC, Fucharoen S, Ding I, Rodgers GP. Rapid differentiation of five common alpha-thalassemia genotypes by polymerase chain reaction. *J Lab Clin Med* 2001; 137(4): 290-295.
- Fakhar R. Genotyping of thalassemia in microcytic hypochromic anemia patient from southeast region of Iran. *Pak J Med Sci* 2008; 24(1): 23-28.
- Nadkarni A, Phanasgaonkar S, Colah R, Mohanty D, Ghosh K. Prevalence and molecular characterization of alpha-thalassemia syndromes among Indians. *Genet Test* 2008; 12(2): 177-180.
- Hadavi V, Taromchi AH, Malekpour M, Gholami B, Law HY, Almadani N, et al. Elucidating the spectrum of alpha-thalassemia mutations in Iran. *Haematologica* 2007; 92(7): 992-993.

15. Baysal E. Hemoglobinopathies in the United Arab Emirates. *Hemoglobin* 2001; 25(2): 247-253.
16. Tamaddoni A, Hadavi V, Nejad NH, Khosh-Ain A, Siami R, Aghai-Meibodi J, et al. Alpha-Thalassemia mutation analyses in Mazandaran province, North Iran. *Hemoglobin* 2009; 33(2): 115-123.
17. Thein SL, Hesketh C, Taylor P, Temperley IJ, Hutchinson RM, Old JM, et al. Molecular basis for dominantly inherited inclusion body beta-thalassemia. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990; 87(10): 3924-3928.
18. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med* 2010; 12(2): 61-76.
19. Galehdari H, Salehi B, Azmoun S, Keikhaei B, Zandian KM, Pedram M. Comprehensive spectrum of the β -Thalassemia mutations in Khuzestan, southwest Iran. *Hemoglobin* 2010; 34(5): 461-468.
20. Raghuveer P, Vidya P, Prabhu RS. Iron overload in beta thalassemia-a review. *J Biosci Tech* 2009; 1: 20-31.
21. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis* 2010; 5: 11.
22. Pooladi N, Hosseinpour Feizi MA, Haghi M, Azarfam P, Hosseinpour Feizi AA. Analysis of beta thalassemia mutations using the single strand conformation polymorphism (SSCP) technique. *SJKU* 2010; 15(3): 13-19 (Persian).
23. Rajabi A, Arab A, Karimipoor M, Kaviani S, Arjmandi Kh, Zeinali S. Analysis of β globin gene mutations and $G\gamma$ XmnI polymorphism in thalassemia intermedia patients referred to Ali-Asghar Hospital, Tehran. *Sci J Iranian Blood Transfus Org* 2011; 8(1): 20-31 (Persian).
24. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Piga A, Di Gregorio F, Gamberini MR, et al. Survival and disease complications in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 227-231.
25. Hershko C, Link G, Cabantchik I. Pathophysiology of iron overload. *Ann N Y Acad Sci* 1998; 850: 191-201.
26. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2004; 1: 14-34.
27. Breuer W, Hershko C, Cabantchik ZI. The importance of non-transferrin bound iron in disorders of iron metabolism. *Transfus Sci* 2000; 23(3): 185-192.
28. Malik S, Syed S, Ahmed N. Complications in transfusion-dependent patients of β -thalassemia major. *Pak J Med Sci* 2009; 25(4): 678-682.
29. Aessopos A, Farmakis D. Pulmonary hypertension in β -thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 342-349.
30. Aessopos A, Berdoukas V, Tsironi M. The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today-prediction, prevention and management. *Eur J Haematol* 2008; 80(2): 93-106.
31. Spirito P, Lupi G, Melevendi C, Vecchio C. Restrictive diastolic abnormalities identified by Doppler echocardiography in patients with thalassemia major. *Circulation* 1990; 82(1): 88-94.
32. Anderson LJ, Wonke B, Prescott E, Holden S, Walker JM, Pennell DJ. Comparison of effects of oral deferiprone and subcutaneous desferrioxamine on myocardial iron concentrations and ventricular function in beta-thalassaemia. *Lancet* 2002; 360(9332): 516-520.
33. Rahman Khan F, Mahsud MAJ, Ayub T, Hussain Khan M, Humayun Shah S. Frequency of heart failure in patients with

- beta thalassemia major. *Gomal J M S* 2006; 4(2): 49-51.
34. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major *Pediatr Endocrinol Rev* 2007; 5(2): 642-648.
 35. Shamsirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, et al. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocr Disord* 2003; 3(1): 4.
 36. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of beta-thalassemia major in North America. *Blood* 2004; 104(1): 34-39.
 37. Cappellini MD, Musallam KM, Marcon A, Taher AT. Coagulopathy in Beta-thalassemia: current understanding and future perspectives. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2009; 1(1): e2009029.
 38. Eldor A, Durst R, Hy-Am E, Goldfarb A, Gillis S, Rachmilewitz EA, et al. A chronic hypercoagulable state in patients with beta-thalassaemia major is already present in childhood. *Br J Haematol* 1999; 107(4): 739-746.
 39. Habib A, Kunzelmann C, Shamseddeen W, Zobairi F, Freyssinet JM, Taher A. Elevated levels of circulating procoagulant microparticles in patients with beta-thalassemia intermedia. *Haematologica* 2008; 93(6): 941-942.
 40. Al-Sheyyab M, Batieha A, El-Khateeb M. The prevalence of hepatitis B and hepatitis C and human immune deficiency virus marker in multi-transfused thalassemic patients. *J Trop Pediatrics* 2001; 47(4): 239-242.
 41. Porolajal J, Majdzadeh R. Prevalence of Chronic Hepatitis B Infection in Iran. *IRJE* 2009; 4(3,4): 1-8 (Persian).
 42. Okada S, Taketa K, Ishikawa T, Swe T, Koji T, Win N, et al. High prevalence of hepatitis C in patients with thalassemia and patients with liver diseases in Myanmar (Bruma). *Acta Med Okayama* 2000; 54(3): 137-138.
 43. Tong MJ, el-Farra NS, Reikes AR, Co RL. Clinical outcomes after transfusion-associated hepatitis C. *N Engl J Med* 1995; 332(22): 1463-1466.
 44. Mirmomen S, Alavian SM, Hajarizadeh B, Kafae J, Yektaparast B, Zahedi MJ, et al. Epidemiology of hepatitis B, hepatitis C, and human immunodeficiency virus infections in patients with beta-thalassemia in Iran: a multicenter study. *Arch Iran Med* 2006; 9(4): 319-323.
 45. Alavi S, Arzanian MT, Hatami K, Shirani A. Frequency of hepatitis C in thalassemic patients and its association with liver enzymes, Mofid hospital, Tehran, 2002. *J Shaheed Beheshti Univ Med Sci* 2005; 29(3): 213-217.
 46. Bielinski BK, Darbyshire P, Mathers L, Boivin CM, Shaw NJ. Bone density in the Asian thalassaemic population: a cross-sectional review. *Acta Paediatr* 2001; 90(11): 1262-1266.
 47. Saffari F, Abolfazl M. Bone mineral density in patients with Beta-Thalassemia Major in Qazvin. *Journal of Isfahan Medical School* 2008; 26(89): 179-186 (Persian).
 48. Mahachoklertwattana P, Chuansumrit A, Sirisriro R, Choubtum L, Sriphrapradang A, Rajatanavin R. Bone mineral density, biochemical and hormonal profiles in suboptimally treated children and adolescents with beta-thalassaemia disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2003; 58(3): 273-279.
 49. Benigno V, Bertelloni S, Baroncelli GI, Bertacca L, Di Peri S, Cuccia L, et al. Effects

- of thalassemia major on bone mineral density in late adolescence. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2003; 16(Suppl 2): 337-342.
50. Rubin K, Schirduan V, Gendreau P, Sarfarazi M, Mendola R, Dalsky G. Predictors of axial and peripheral bone mineral density in healthy children and adolescents, with special attention to the role of puberty. *J Pediatr* 1993; 123(6): 863-870.
 51. Kosaryan M, Mahdavi MR, Roshan P, Hojjati MT. Prevalence of alloimmunisation in patients with beta thalassaemia major. *Blood Transfus* 2012; 10(3): 396-397.
 52. Azarkeivan A, Ahmadi MH, Gharehbaghian A, Zolfaghari S, Nasizadeh S, Maghsudlu M, et al. Antibody screening and identification by gel method in thalassaemic patients. *Sci J Blood Transfus Organ* 2008; 5(2): 99-108 (Persian).
 53. Ansari SH, Azar kivan A, Salahmand M, Lotfi P. Assessment of Alloimmunization in Multi Transfuse (Thalassemia) Patients Admitted in Ali Asghar Children's Hospital During 2004-05. *RJMS* 2009; 16(62): 65-72 (Persian).
 54. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD. Thalassaemia intermedia: an update. *Mediterr J Hematol Infect Dis* 2009; 291(1): e2009004.
 55. Calzolari R, Pecoraro A, Borruso V, Troia A, Acuto S, Maggio A, et al. Induction of gamma-globin gene transcription by hydroxycarbamide in primary erythroid cell cultures from Lepore patients. *Br J Haematol* 2008; 141(5): 720-727.
 56. Hashemi A, Abrishamkar M, Jenabzade AR, Eslami Z. Hydroxyurea Can Reduce or Eliminate Transfusion Requirements in Children with Major and Intermediate Thalassemia. *IJBC* 2009; 1(4): 147-150 (Persian).
 57. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, et al. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: Risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA* 2003; 289(13): 1645-1651.
 58. McGrath K, Palis J. Ontogeny of erythropoiesis in the Mammalian Embryo. *Curr Top Dev Biol* 2008; 82: 1-22.
 59. Kingsley PD, Malik J, Emerson RL, Bushnell TP, McGrath KE, Bloedorn LA, et al. "Maturation" globin switching in primary primitive erythroid cells. *Blood* 2006; 107(4): 1665-1672.
 60. Nussbaum RL, Rodrick R, McInnes RR, Willard HF, Hamosh A. Principles of molecular disease: Lessons from the hemoglobinopathies. In: Thompson & Thompson genetics in medicine. Nussbaum R, McInnes RR, Willard HF, editors. 7th ed. Philadelphia, Saunders: Elsevier; 2007. p. 323-343.
 61. Higgs DR, Garrick D, Anguita E, De gobbi M, Hughes J, Muers M, et al. Understanding alpha-globin gene regulation: aiming to improve the management of thalassemia. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1054: 92-102.
 62. David J, Weatherall DJ, Clegg JB. The Thalassemia Syndromes. 4th ed. London: Blackwell Science; 2001.
 63. Li Q, Peterson KR, Fang X, Stamatoyannopoulos G. Locus control regions. *Blood* 2002; 100(9): 3077-3086.
 64. Gaziev J, Lucarelli G. Hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia. *Curr Stem Cell Res Ther* 2011; 6(2): 162-169.
 65. Mehta PA, Faulkner LB. Hematopoietic cell transplantation for thalassemia: a global perspective BMT tandem meeting 2013. *Biol Blood Marrow Transplant. Biol Blood Marrow Transplant* 2013; 19(suppl 1): 70-73.
 66. Ministry of Health and Medical Education of Islamic Republic of Iran. Comprehensive

instruction and educational materials of prevention program on major beta-thalassemia. Health Deputy: Center for Diseases Control; 2004.

67. Cao A. Carrier screening and genetic counselling in beta-thalassemia. Int J Hematol 2002; 76(Suppl 2): 105-113.