(مقاله پژوهشی)

فراوانی انواع جهش های ژن بتاگلوبین در بیماران بتاتالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان شفای اهواز در سالهای ۱۳۹۰–۱۳۹۵

کاوه جاسب[۱]، حمید گله داری[۲]، معصومه احمدیان علمی[۳*]، مریم احمدیان علمی[۴]

۱-استاد گروه خون و سرطان.
۲-استاد گروه ژنتیک.
۳-دکترای پزشکی.
۴-دانشجوی دکترای زیست شناسی- سلولی مولکولی.

۱- گروه خون و سرطان، مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۲-گروه ژنتیک، دانشکده علوم، دانشگاه شهید چمران اهواز، اهواز، ایران.
۳-کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
۴-گروه زیست شناسی سلولی و مولکولی، دانشکده زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه تهران، تهران.

*نویسندهٔ مسؤول:
معصومه احمدیان علمی؛ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران.
تلفن: ۰۰۹۸۹۱۰۶۰۴۰۵۸۸
Email: m.ahmadian1212@gmail.com

چکیده

زمینه وهدف: بتا تالاسمی از بیماری‌های تک ژنی رایج در ایران محسوب می شود. با توجه به جمعیت چند قومیتی ایران، انتظار می رود طیف وسیعی از موتاسیون ها در این کشور وجود داشته باشد. فراوانی ژن بتا تالاسمی در ایران بالا بوده و از نظر نوع نیز تفاوت های قابل ملاحظه ای با مناطق مختلف وجود دارد. به همین دلیل لازم است تا فراوانی و انتشار جهش‌ها در قسمت های مختلف کشور تعیین شود.

روش بر رسی: با مطالعه پرونده های بیماران مبتلا به بتاتالا سمی ماژور مراجعه کننده به بیمار ستان شفای اهواز در سالهای ۱۳۹۰تا ۱۳۹۵ به برر سی انواع جهش های ژن بتاگلوبین در تمام بیماران بتاتالاسمی ماژور پرداختیم.

یافته ها: با مطالعه پرونده های ژنتیکی ۸۰۴ بیمار ، جمعاً ۱۶۰۸ آلل بررسی شد ،که جهش IVSII-1 با ۱۷,۷۲درصد فراوانی شایع‌ترین و جهش های CD36/37 با ۱۶/۲۹ درصد، IVSI-110 بـا۱۱,۱ درصد، CD6 با ۱۱/۱۹ درصد و CD8 با ۹/۹۵ درصد به ترتیب جهش های شایع بعدی بودند.

نتیجه گیری: یافته های این تحقیق نشان می‌دهد که جهش های بتاتالاسمی در جمعیت استان خوزستان تنوع و توزیع گسترده دارند و موفقیت در تشخیص قبل از تولد بیماری در صورت اطلاعات کافی از جهش‌هایِ شایعِ این بیماری، با هزینه کمتر و سرعت بیشتر امکان‌پذیر است.

واژگان کلیدی: بتا تالاسمی ماژور، بتاگلوبین، جهش های ژنی، قومیت، تعیین توالی DNA.

دریافت مقاله: ۱۳۹۷/۵/۱۶ دریافت مقالهٔ اصلاح‌شده: ۱۳۹۷/۸/۲۱ اعلام قبولی: ۱۳۹۷/۸/۲۳

مقدمه

بتاتالاسمی یک اختلال هماتولوژیکی ارثی معمول می‌باشد که توسط بدتنظیمی سنتز زنجیره β-گلوبین مشخص می‌گردد، که یکی از اجزای اصلی هموگلوبین بالغ (HbA) می‌باشد(۱). پیش بینی می شود که سالیانه 60000-70000 نوزاد با انواع مختلف تالاسمی متولد می شوند و اغلب این نوزادان متاثر از فرم های شدید بتاتالاسمی می باشند(۲– ۵). تعداد زیادی جهش در ژن β-گلوبین یا عناصر تنظیمی مرتبط با ژن β-گلوبین به‌عنوان دلیل این هموگلوبینوپاتی ژنتیکی شناخته شدند (۶). تاکنون ۳۰۰ الل بتاتالاسمی مشخص شده‌است. اکثر بتاتالاسمی‌ها توسط جهش‌هایی در یک (یا تعداد کمی نوکلئوتید) که در ژن بتاگلوبین یا مناطق مجاور آن اتفاق می‌افتد، ناشی می‌شوند. وقایعی که منجر به نقص در الل‌های بتاتالاسمی می‌گردند شامل جایگزینی یک باز، ورود تعداد کمی باز یا حذف آن‌ها در ژن یا توالی‌های مجاور آن می‌باشد که تقریباً بیان ژن را در هر مرحله‌ای شامل رونویسی، پردازش RNA یا ترجمه β-mRNA گلوبین تحت تأثیر قرار می‌دهد. عمده هموگلوبین دارای دو جفت زنجیره پلی‌پتیدی α و β می‌باشد. ژن بتاگلوبین دارای سه اگزون می‌باشد که توسط دو اینترون یا توالی‌های مداخله‌گر (IVS) از هم جدا می‌شوند. سنتز هموگلوبین توسط LCR کنترل می شود که در بالادست ژن β-گلوبین قرار گرفته‌است(۷).

تاکنون بیش از ۸۰۰ واریانت از ژن بتاگلوبین (*HBB*) در سراسر دنیا منجر به بتاتالاسمی شده است. دونوع جهش از ژن بتاگلوبین مشخص شده‌است شامل β^0 که در این حالت زنجیره بتاگلوبین سنتز نمی‌شود و β^+ که در این حالت زنجیره بتاگلوبین به‌صورت جزئی تولید می‌شود(۸).

اکثر جهش‌های *HBB* یک تک نوکلئوتید را تحت تأثیر قرار می‌دهند (جهش نقطه‌ای). جهش ها در قسمت‌های دیگر *HBB* مانند پروموتور، اینترون، جایگاه‌های اسپلایس و اگزون‌ها می‌تواند رونویسی، اسپلایسینگ و ترجمه ژن را تحت‌تأثیر قرار دهد. مجموعه متداولی از جهش ها در انواع مختلف گروه های قومیتی گزارش شده‌است (۹–۱۲).

در بتاتالاسمی، یک عدم‌تعادل بین نسبت α/β-گلوبین وجود دارد و α-گلوبین احتمالاً موجب آسیب اکسیداتیو لیپیدهای غشایی و پروتئین‌های سلول قرمز به‌شکل غیرقابل برگشت در همی‌کروم‌ها می‌گردد و همچنین کلسیم درون‌سلولی را افزایش می‌دهد که موجب افزایش قابل‌توجه در تخریب RBCها و درنهایت آنمی می‌گردد. آنمی تولید اریتروپوئیتین و متعاقباً انقباضات شدید اما ناکارآمد مغز استخوان را (بیش از ۲۵ تا ۳۰ بار نسبت به حالت نرمال) تحریک می‌کند که درنهایت موجب بدفرمی‌های (بدشکلی‌های) معمول تشریح‌شده استخوان می‌گردد. آنمی طولانی‌مدت و شدید و افزایش فعالیت اریتروپوئیتین همچنین منجر به hepatosplenomegaly، extramedullary erythropoiesis می‌گردد، آهن، اختلالات عملکردی ارگان‌های مختلف، ترمبوزیس، عفونت شدید و تأخیر در رشد را القا می‌کند(۷ و۱۳).

یکی از مؤثرترین روش های پیشگیری از بتاتالاسمی، غربالگری در دوران حاملگی است. در این پژوهش ما به بررسی فراوانی انواع جهش های ژن β-گلوبین در بیماران بتاتالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان شفای اهواز در سالهای ۱۳۹۰تا ۱۳۹۵ پرداختیم. این داده ها برای ارائه مشاوره ژنتیکی به خانواده های بتاتالاسمی مفید خواهد بود.

روش بررسی

برای بررسی فراوانی انواع جهش های ژن β-گلوبین در بیماران بتاتالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان شفای اهواز، پرونده های ۸۰۴ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی ماژور مراجعه کننده به بیمارستان شفای اهواز در

سالهای ۱۳۹۰تا ۱۳۹۵ را مطالعه و به بررسی فراوانی انواع جهش های ژن β-گلوبین پرداختیم.

باتوجه به این‌که تمام پرونده های بیماران تالاسمی ماژور بیمارستان شفای اهواز شامل ۸۰۴ پرونده طی سالهای ۱۳۹۰ تا ۱۳۹۵ بررسی شد، لذا نیاز به تعیین حجم نمونه نبود.

جهت توصیف داده ها از فراوانی و درصد متغیرهای کیفی و از میانگین و انحراف استاندارد در متغیرهای کمی استفاده شد. جهت تحلیل داده ها از آزمون کای اسکوئر و در صورت لزوم آزمون تی مستقل و آزمون ANOVA (یا کروسکال والیس) استفاده شد. کلیه آنالیزها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۲۰ انجام گردید.

یافته‌ها

یافته‌های جمعیت شناختی بر حسب جنسیت، سن و قومیت مورد بررسی قرار گرفت. همان‌طور که در جدول ۱ مشاهده می‌گردد نمونه موردمطالعه ۸۰۴ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی بودند که ۴۹ درصد آن‌ها مرد، ۴۳ درصد زن و ۸ درصد جنین بودند.

همان‌طور که در جدول ۲ مشاهده می‌گردد ۲۲/۳ درصد بیماران بین ۰-۵ سال، ۱۰ درصد بین ۵-۱۰ سال، ۱۴ درصد بین ۱۰-۱۵ سال، ۱۳ درصد بین ۱۵-۲۰ سال، ۲۹/۵ درصد بیشتر از ۲۰ سال و در ۱۱/۲ درصد سن بیماران گزارش نشده بود.

همان‌طور که در جدول ۳ مشاهده می‌گردد ۳۷/۸ درصد نمونه مورد مطالعه عرب، ۱۰/۲ درصد فارس، ۷ درصد لر، ۵/۶ درصد بختیاری بودند. در ۳۹/۴ درصد سایر قومیت‌ها بودند.

در بررسی فراوانی انواع جهش‌های ژن بتاگلو بین در بیماران بتاتالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به بیمارستان شفای اهواز در سال‌های ۹۰-۱۳۹۵ همان‌طور که در جدول ۴ مشاهده می‌گردد درمجموع ۸۰۴ بیمار (۱۶۰۸ الل) بررسی و تعیین توالی شدند. جهش‌ها در ۴۸۰ مورد به‌صورت هموزیگوت و در ۳۲۴ مورد به‌صورت هتروزیگوت مرکب موجب بیماری شده بودند. ۲۶ نوع جهش شایع به ترتیب تعداد الل و درصد فراوانی آن گزارش شده است. بیشترین جهش یافت شده IVSII-1 در ۲۸۵ الل و با ۱۷/۷۲ درصد و سپس CD36/37 در ۲۶۲ الل و با ۱۶/۲۹ درصد مشخص‌شده است. در دو جهش شایع اختلاف معناداری بین بیماران هموزیگوت و هتروزیگوت مرکب بر اساس آزمون کای اسکوایر (X^2) مشاهده نشد (P=۰/۴۶۴).

در بررسی فراوانی انواع جهش‌های ژن بتاگلو بین در بیماران بتا تالاسمی ماژور مراجعه‌کننده به بیمارستان شفای اهواز بر اساس قومیت در سال‌های ۹۰-۱۳۹۵ همان‌طور که در جدول ۵ مشاهده می‌گردد درمجموع ۳۰۴ بیمار (۶۰۸ الل) عرب بررسی و تعیین توالی شدند. جهش‌ها در ۲۰۱ مورد به‌صورت هموزیگوت و در ۱۰۳ مورد به صورت هتروزیگوت مرکب موجب بیماری شده بودند. ۱۳ جهش شایع به ترتیب تعداد الل و درصد فراوانی آن گزارش شده است. بیشترین جهش یافت شده به ترتیب CD6 در ۹۷ الل با ۱۵/۹۵ در صد و IVSII-1 در ۹۰ الل و با ۱۴/۸ درصد مشخص‌شده است.

و همان‌طور که در جدول ۶ مشاهده می‌گردد درمجموع ۸۲ بیمار (۱۶۴ الل) فارس بررسی و تعیین توالی شدند. جهش‌ها در ۳۷ مورد به صورت هموزیگوت و در ۴۵ مورد به‌صورت هتروزیگوت مرکب موجب بیماری شده بودند. ۱۳ جهش شایع به ترتیب تعداد الل و درصد فراوانی آن گزارش‌شده است. بیشترین جهش یافت شده به ترتیب IVSII-1 در ۳۵ الل با ۲۱/۳۴ درصد و CD36.37 در ۳۳ الل و با ۲۰/۱۲ در صد مشخص شده است.

همان‌طور که در جدول ۷ مشاهده می‌گردد در مجموع ۵۶ بیمار (۱۱۲ الل) لر بررسی و تعیین توالی شدند. جهش‌ها در ۳۳ مورد به صورت هموزیگوت و در ۲۳ مورد به‌صورت هتروزیگوت مرکب موجب بیماری شده بودند. ۱۱ جهش شایع به ترتیب تعداد الل و درصد

فراوانی آن گزارش شده است. بیشترین جهش یافت شده به ترتیب IVSII-1 در ۳۶ الل با ۳۲/۱۴ درصد و Cd36/37 در ۱۹ الل و با ۱۶/۹۶ درصد مشخص‌شده است.

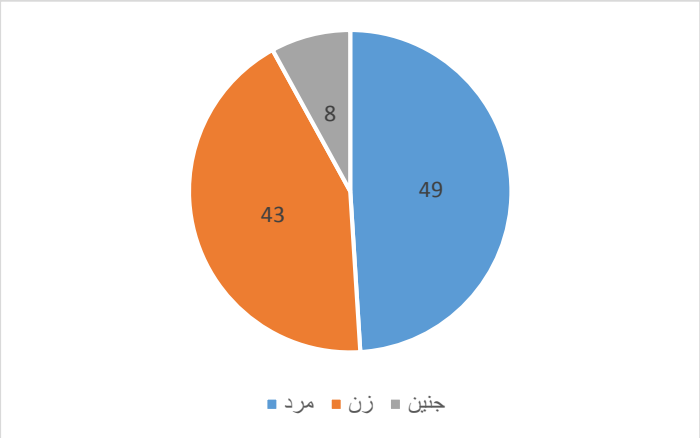
همان‌طور که در جدول ۸ مشاهده می‌گردد در مجموع ۴۵ بیمار (۹۰ الل) بختیاری بررسی و تعیین توالی شدند. جهش‌ها در ۲۶ مورد به صورت هموزیگوت و در ۱۹ مورد به‌صورت هتروزیگوت مرکب موجب بیماری شده بودند. ۱۱ جهش شایع به ترتیب تعداد الل و درصد فراوانی آن گزارش شده است. بیشترین جهش یافت شده به ترتیب Cd36/37 در ۲۹ الل و با ۳۲/۲۲ درصد و IVSII-1 در ۱۴ الل با ۱۵/۵۶ درصد مشخص‌شده است.

در بررسی مقایسه جهش های هموزیگوت و هتروزیگوت مرکب در بیماران مورد مطالعه بر اساس قومیت همان‌طور که در جدول ۹ مشاهده می‌گردد در ۴۹۰ بیمار مبتلا به بتا تالاسمی ماژور که قومیت آن‌ها مشخص‌شده بود ۳۰۴ بیمار عرب، ۸۵ بیمار فارس، ۵۶ بیمار لر و ۴۵ بیمار بختیاری بودند. از ۳۰۴ بیمار عرب ۶۶/۱ درصد جهش هموزیگوت و ۳۳/۹ درصد جهش هتروزیگوت مرکب داشتند، در بیماران فارس ۴۳/۵ درصد جهش هموزیگوت و ۵۶/۵ درصد جهش هتروزیگوت مرکب، در بیماران لر ۵۸/۹ درصد جهش هموزیگوت و ۴۱/۱ درصد جهش هتروزیگوت مرکب و در بیماران بختیاری ۵۷/۸ در صد جهش هموزیگوت و ۴۲/۲ در صد جهش هتروزیگوت مرکب داشتند.

به‌منظور مقایسه جهش‌های هموزیگوت و هتروزیگوت مرکب بر اساس قومیت از آزمون کای اسکوایر (X^2) استفاده شد. با توجه به درصدهای مشاهده‌شده نتایج آزمون خی دو (khi 2) نشان داد که جهش های هتروزیگوت در بیماران عرب به‌طور معناداری بیشتر از سایر قومیت‌ها بود درحالی‌که جهش هموزیگوت به‌طور معناداری کمتر از سایر قومیت‌ها بود ($P<۰/۰۱$).

جدول ۱: توزیع فراوانی نمونه مورد مطالعه برحسب جنسیت

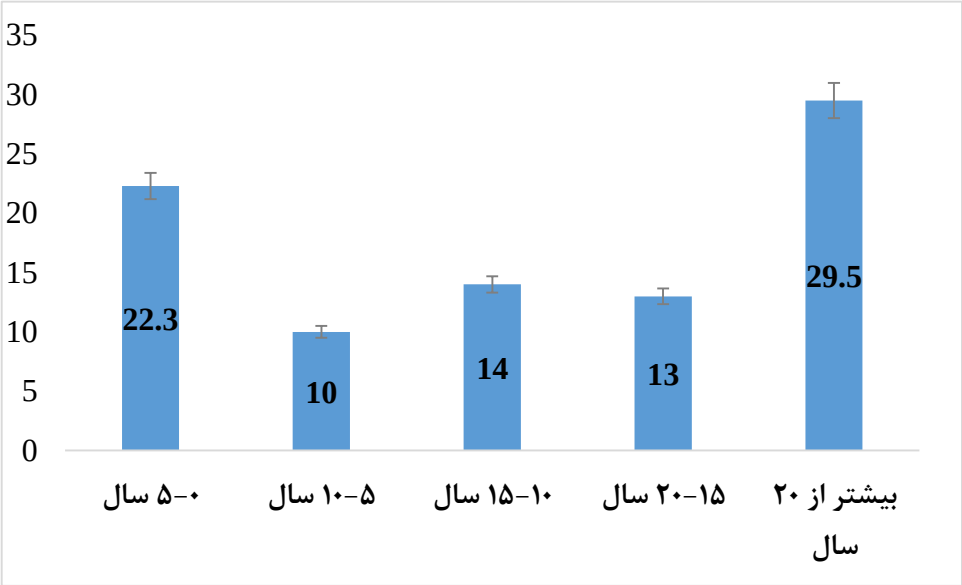
متغیر	جنسیت	تعداد	درصد
	مرد	۳۹۴	۴۹
	زن	۳۴۴	۴۳
	جنین	۶۶	۸
	کل	۸۰۴	۱۰۰



نمودار ۱: توزیع درصد نمونه مورد مطالعه برحسب جنسیت

جدول ۲: توزیع فراوانی نمونه مورد مطالعه برحسب سن

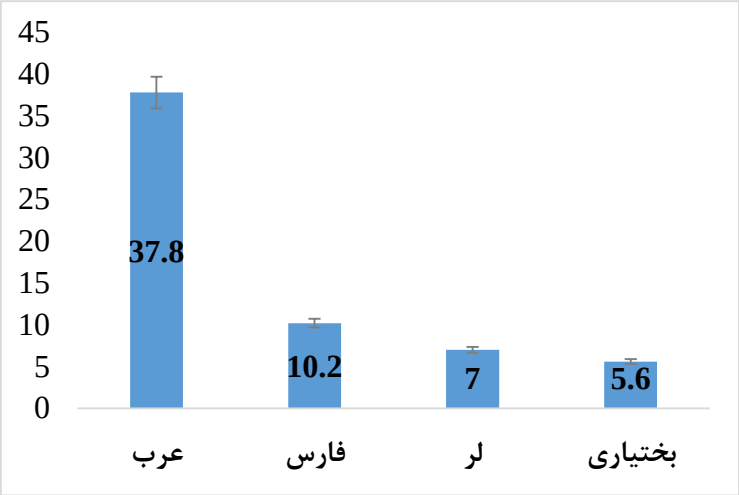
متغیر	رده سنی	تعداد	درصد
سن	۰–۵ سال	۱۷۹	۲۲/۳
	۵–۱۰ سال	۸۰	۱۰
	۱۰–۱۵ سال	۱۱۲	۱۴
	۱۵–۲۰ سال	۱۰۵	۱۳
	بالاتر از ۲۰	۲۳۷	۲۹/۵
	گزارش	۹۱	۱۱/۲
	کل نمونه	۸۰۴	۱۰۰



نمودار ۲: توزیع درصد نمونه مورد مطالعه برحسب سن

جدول ۳: توزیع فراوانی نمونه مورد مطالعه برحسب قومیت

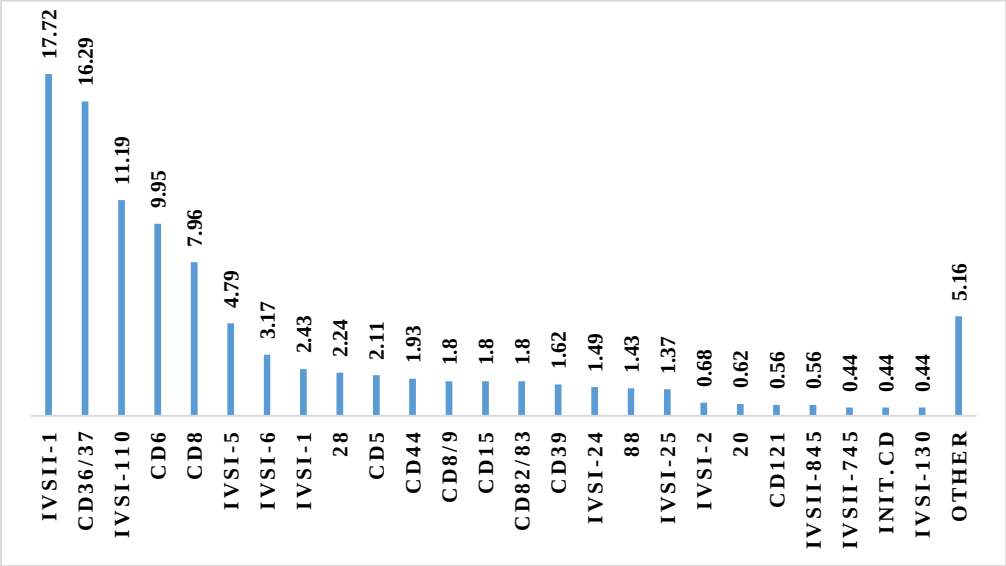
قومیت	تعداد	درصد
عرب	۳۰۴	۳۷/۸
فارس	۸۲	۱۰/۲
لر	۵۶	۷
بختیاری	۴۵	۵/۶
سایر	۳۱۷	۳۹/۴
کل نمونه	۸۰۴	۱۰۰



نمودار ۳: توزیع درصد نمونه مورد مطالعه برحسب قومیت

جدول ۴: جهش‌های به‌دست‌آمده پس از غربالگری ۸۰۴ بیمار مبتلابه بتا تالاسمی ماژور

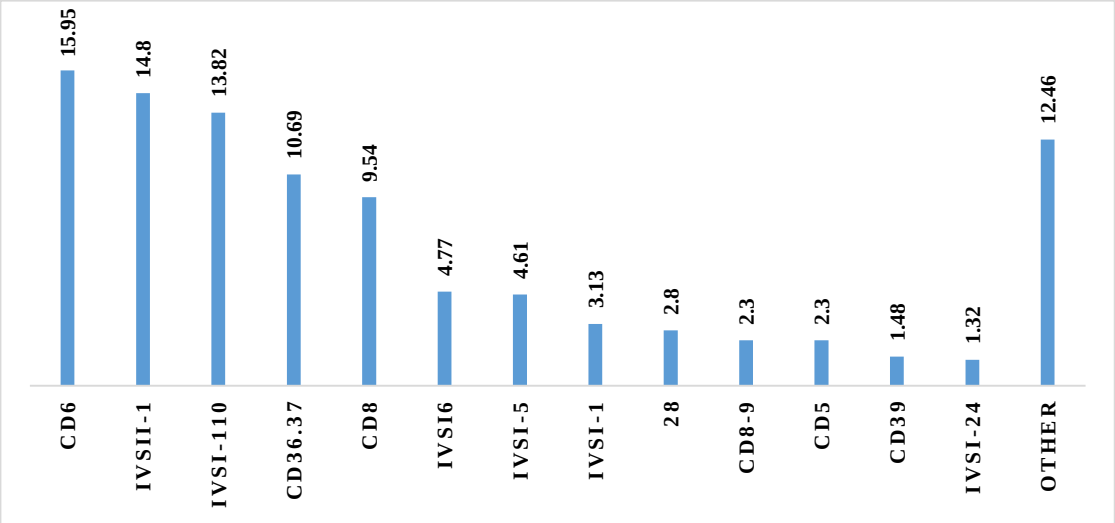
ردیف	جهش	تعداد الل	درصد
1	IVSII-1	285(1608)	17.72
2	Cd36/37	262(1608)	16.29
3	IVSI-110	180(1608)	11.19
4	Cd6	160(1608)	9.95
5	Cd8	128(1608)	7.96
6	IVSI-5	77(1608)	4.79
7	IVSI-6	51(1608)	3.17
8	IVSI-1	39(1608)	2.43
۹	۲۸	36(1608)	2.24
10	CD5	34(1608)	2.11
11	Cd44	31(1608)	1.93
12	Cd8/9	29(1608)	1.80
13	Cd15	29(1608)	1.80
14	Cd82/83	29(1608)	1.80
15	Cd39	26(1608)	1.62
16	IVSI-24	24(1608)	1.49
17	88	23(1608)	1.43
18	IVSI-25	22(1608)	1.37
19	IVSI-2	11(1608)	0.68
20	20	10(1608)	0.62
21	CD121	9(1608)	0.56
22	IVSII-845	9(1608)	0.56
23	IVSII-745	7(1608)	0.44
24	INIT.CD	7(1608)	0.44
25	IVSI-130	7(1608)	0.44
	Other	83(1608)	5.16
	Total	1608	100



نمودار ۴: جهش‌های مشاهده شده به ترتیب فراوانی درصد آن‌ها در بیماران مبتلابه بتا تالاسمی ماژور

جدول ۵: جهش‌های به‌دست‌آمده پس از غربالگری ۳۰۴ بیمار عرب مبتلا به بتا تالاسمی ماژور

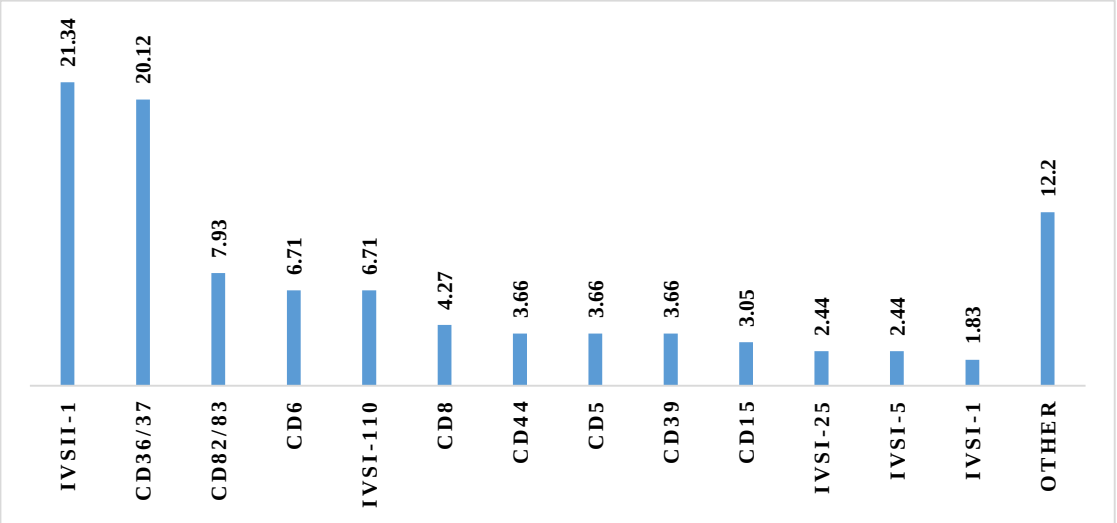
ردیف	جهش	تعداد الل	درصد
1	Cd6	97(608)	15.95
2	IVSII-1	90(608)	14.80
3	IVSI-110	84(608)	13.82
4	Cd36/37	65(608)	10.69
5	Cd8	58(608)	9.54
6	IVSI-6	29(608)	4.77
7	IVSI-5	28(608)	4.61
8	IVSI-1	19(608)	3.13
9	28	17(608)	2.80
10	Cd8/9	14(608)	2.30
11	CD5	14(608)	2.30
12	Cd39	9(608)	1.48
13	IVSI-24	8(608)	1.32
	Other	76(608)	12.46
	Total	608	100



نمودار ۵: جهش‌های مشاهده‌شده به ترتیب فراوانی درصد آن‌ها در بیماران عرب مبتلابه بتا تالاسمی ماژور

جدول ۶: جهش‌های به‌دست آمده پس از غربالگری ۸۲ بیمار فارس مبتلابه بتاتالاسمی ماژور

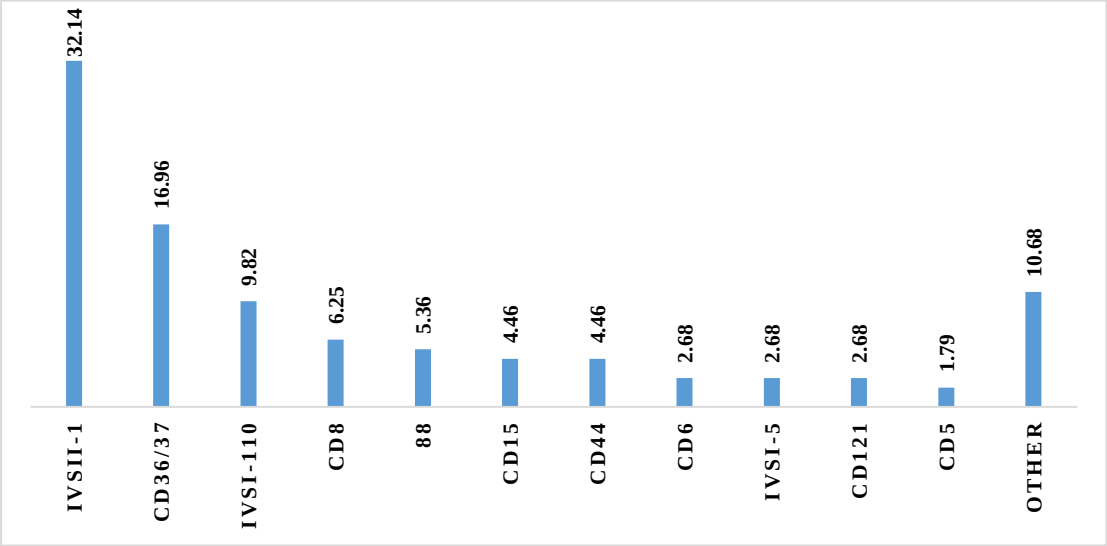
ردیف	جهش	تعداد الل	درصد
1	IVSII-1	35(164)	21/34
2	Cd36/37	33(164)	20/12
3	Cd82/83	13(164)	7/93
4	Cd6	11(164)	6/71
5	IVSI-110	11(164)	6/71
6	Cd8	7(164)	4/27
7	Cd44	6(164)	3/66
8	CD5	6(164)	3/66
9	Cd39	6(164)	3/66
10	Cd15	5(164)	3/05
11	IVSI-25	4(164)	2/44
12	IVSI-5	4(164)	2/44
13	IVSI-1	3(164)	1/83
	Other	20(164)	12/20
	Total	164	100



نمودار ۶: جهش‌های مشاهده‌شده به ترتیب فراوانی درصد آن‌ها در بیماران فارس مبتلابه بتاتالاسمی ماژور

جدول ۷: جهش‌های به‌دست‌آمده پس از غربالگری ۵۶ بیمار لر مبتلا به بتاتالاسمی ماژور

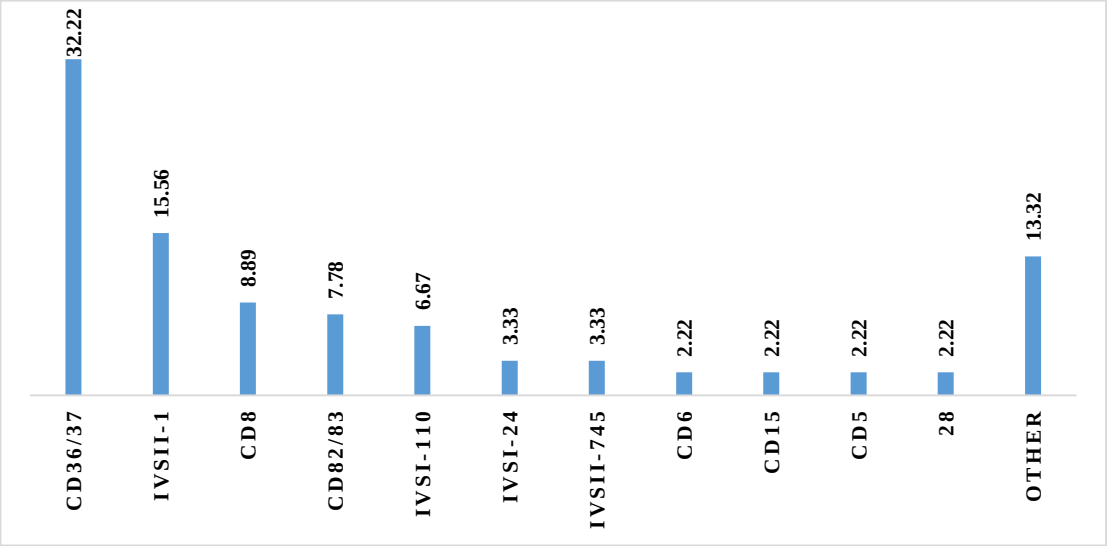
ردیف	جهش	تعداد الل	درصد
1	IVSII-1	36(112)	32.14
2	Cd36/37	19(112)	16.96
3	IVSI-110	11(112)	9.82
4	Cd8	7(112)	6.25
5	88	6(112)	5.36
6	Cd15	5(112)	4.46
7	Cd44	5(112)	4.46
8	Cd6	3(112)	2.68
9	IVSI-5	3(112)	2.68
10	CD121	3(112)	2.68
11	CD5	2(112)	1.79
	Other	12(112)	10.68
	Total	112	100



نمودار ۷: جهش‌های مشاهده‌شده به ترتیب فراوانی درصد آن‌ها در بیماران لر مبتلابه بتاتالاسمی ماژور

جدول ۸: جهش‌های به‌دست‌آمده پس از غربالگری ۴۵ بیمار بختیاری مبتلا به بتاتالاسمی ماژور

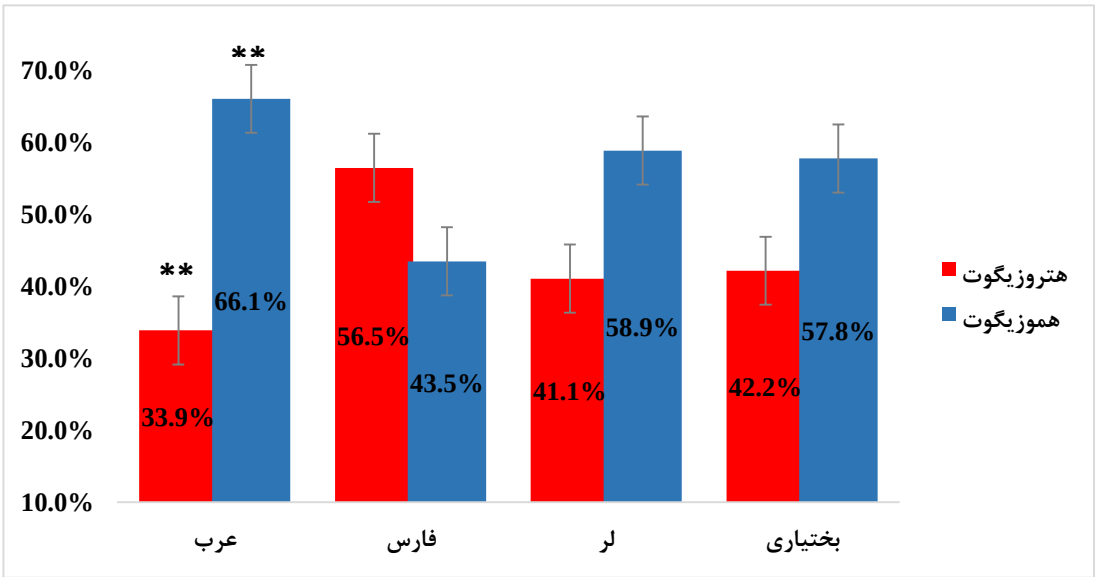
ردیف	جهش	تعداد الل	درصد
1	Cd36/37	29(90)	32.22
2	IVSII-1	14(90)	15.56
3	Cd8	8(90)	8.89
4	Cd82/83	7(90)	7.78
5	IVSI-110	6(90)	6.67
6	IVSI-24	3(90)	3.33
7	IVSII-745	3(90)	3.33
8	Cd6	2(90)	2.22
9	Cd15	2(90)	2.22
10	CD5	2(90)	2.22
11	28	2(90)	2.22
	Other	12(90)	13.32
	Total	90	100



نمودار ۸: جهش‌های مشاهده‌شده به ترتیب فراوانی درصد آن‌ها در بیماران بختیاری مبتلابه بتاتالاسمی ماژور

جدول ۹: مقایسه جهش‌های هموزیگوت و هتروزیگوت مرکب بر اساس قومیت

قومیت	هموزیگوت		هتروزیگوت		کل		P.value
	تعداد	درصد	تعداد	درصد	تعداد	درصد	
عرب	۲۰۱	۶۶/۱	۱۰۳	۳۳/۹	۳۰۴	۱۰۰	۰/۰۰۲
فارس	۳۷	۴۳/۵	۴۸	۵۶/۵	۸۵	۱۰۰	
لر	۳۳	۵۸/۹	۲۳	۴۱/۱	۵۶	۱۰۰	
بختیاری	۲۶	۵۷/۸	۱۹	۴۲/۲	۴۵	۱۰۰	
کل	۲۹۷	۶۰/۶	۱۹۳	۳۹/۴	۴۹۰	۱۰۰	



نمودار ۹: مقایسه جهش‌های هموزیگوت و هتروزیگوت مرکب بر اساس قومیت

بحث

بتاتالاسمی تقریباً در تمام اقوام و نژادهای گوناگون گزارش شده است. بر اساس آمارها، به طور کلی ٪۳ جمعیت جهان (۱۵۰ میلیون نفر) ناقل جهش های تالاسمی می باشند که بیش از ۲ میلیون نفر آن‌ها در ایران زندگی می کنند. مطالعات نشان می‌دهند 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 می باشد. با یک حساب ساده و با توجه به آمارهای ذکر شده می‌توان دریافت که احتمال تولد نوزاد مبتلا به تالاسمی در ایران به طور 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 ۱۰۰۰/۱ در هر تولد است. با توجه به اهمیت فراوان تالاسمی و نیز میزان بالای آن در کشور ما، مطالعات بسیار زیادی در زمینه های مختلف مربوط به این بیماری صورت گرفته است(۴،۵).

شیوع جهش های مسبب تالاسمی در نقاط مختلف دنیا متفاوت است. به عنوان مثال، در حوزه مدیترانه جهش IVSI-110 با فراوانی ٪۳۲ و Non senses CD39 با فراوانی ٪۲۶ و در هندوهای آسیایی جهش‌های Fr8/9، IVSI-5 و IVSI-I به ترتیب با فراوانی‌های ٪۲۲، ٪۱۹و ٪۱۳ بیشتر از انواع دیگر در بیماران دیده می‌شود(۱۵).

در این مطالعه فراوانی جهش های CD36/37، IVSII-1، IVSI-110 در استان خوزستان به ترتیب ٪۱۷,۷، ٪۱۶,۲، ٪۱۱,۱ بدست آمد که با مناطق دیگر از جمله مدیترانه تفاوت دارد که احتمالاً عوامل نژادی و جغرافیایی در ایجاد آن دخیل می‌باشد و تظاهرات بیماری را تحت تأثیر قرار می‌دهد.

جالب این‌که نتایج بدست آمده حاضر با بعضی از نتایج داخل کشور تطابق و اختلاف دارد؛ از جمله در مطالعه‌های صورت گرفته در اصفهان جهش IVSII-1 بیشترین شیوع را داشته و IVSI-1 در موارد کمی مشاهده شده است. در مطالعه‌های صورت‌گرفته در هرمزگان، بیشترین جهش IVSI-5 و سپس IVSII-1 بود و جهش IVSI-110 مشاهده نشد، که برخلاف مطالعه حاضر می‌باشد(۱۵).

با توجه به تنوع جمعیتی و قومیتی که در ایران وجود دارد، پراکندگی جهش‌های بتاتالاسمی در نقاط مختلف ایران نیز متفاوت بوده و دانستن این اطلاعات، برای اقدامات پیشگیرانه حائز اهمیت می‌باشد. براساس مطالعات گزارش شده تاکنون بیش از ۱۶۰۰۰ آلل در افراد مبتلای ماژور و مینور تالاسمی بررسی و گزارش شده‌اند(۴،۵).

در مجموع، بیش از ۹۰ جهش در جمعیت‌های ایرانی گزارش شده‌است که حدود ۱۵ جهش از بقیه جهش ها شایع‌تر می‌باشند. بنابراین شناسایی این جهش ها در اولویت قرار دارد.

نتیجه گیری

با توجه به نتایج به‌دست آمده، با دانستن شیوع جهش‌های مولکولی موجود در استان خوزستان، انجام غربالگری قبل از تولد می‌تواند راهنمای مفیدی جهت پیشگیری از تالاسمی و برنامه ریزی برای کنترل و تشخیص قبل از تولد باشد.

قدردانی

لازم می‌دانیم از همکاری معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی اهواز و کارکنان آزمایشگاه ژنتیک بیمارستان شفای اهواز صمیمانه تشکر کنیم.

منابع

1-S. Rivella, "$β$-thalassemias: paradigmatic diseases for scientific discoveries and development of innovative therapies," *Haematologica*, vol. 100, no. 4, pp. 418–430, 2015.

2-H. Abolghasemi *et al.*, "Thalassemia in Iran: epidemiology, prevention, and management," *J. Pediatr. Hematol. Oncol.*, vol. 29, no. 4, pp. 233–238, 2007.

3-R. Galanello and R. Origa, "Beta-thalassemia," *Orphanet J. Rare Dis.*, vol. 5, no. 1, p. 11, 2010.

4-B. Modell *et al.*, "A national register for surveillance of inherited disorders: beta thalassaemia in the United Kingdom," *Bull. World Health Organ.*, vol. 79, pp. 1006–1013, 2001.

5-N. E. Cousens, C. L. Gaff, S. A. Metcalfe, and M. B. Delatycki, "Carrier screening for beta-thalassaemia: a review of international practice," *Eur. J. Hum. Genet.*, vol. 18, no. 10, p. 1077, 2010.

6-B. E. E. G. D. Huisman THJ Carver MFH, "http://globin.bx.psu.edu/hbvar/ menu.html. [(A database of human hemoglobin variants and thalassemias)," 2014.

7-S. L. Thein, "The molecular basis of $β$-thalassemia," *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, vol. 3, no. 5, p. a011700, 2013.

8-N. Mahdieh and B. Rabbani, "Beta thalassemia in 31,734 cases with HBB gene mutations: pathogenic and structural analysis of the common mutations; Iran as the crossroads of the Middle East," *Blood Rev.*, vol. 30, no. 6, pp. 493–508, 2016.

9-P. Parikh, M. Cotton, C. Boehm, and H. Kazazian, "Ethnic distribution of $β$-thalassaemia in Indian subcontinent," *Lancet*, vol. 336, no. 8721, p. 1006, 1990.

10-H. Galehdari, B. Salehi, M. Pedram, and M. O. Kohshour, "High prevalence of rare mutations in the Beta globin gene in an ethnic group in iran," *Iran. Red Crescent Med. J.*, vol. 13, no. 5, p. 356, 2011.

11-I. C. Verma *et al.*, "Multicenter study of the molecular basis of thalassemia intermedia in different ethnic populations," *Hemoglobin*, vol. 31, no. 4, pp. 439–452, 2007.

12-F. Rahim and M. Abromand, "Spectrum of {ss}-Thalassemia mutations in various Ethnic Regions of Iran," *PAKISTAN J. Med. Sci.*, vol. 24, no. 3, p. 410, 2008.

13-D. J. Weatherall, "Phenotype﷿genotype relationships in monogenic disease: lessons from the thalassaemias," *Nat. Rev. Genet.*, vol. 2, no. 4, p. 245, 2001.

Mutation Frequency of β-Globin Gene among β-thalassemia Major Patients Referred to the Shafa Hospital of Ahvaz between 2011-2015

Kaveh Jaseb[1], Hamid Galehdari[2], Masoumeh Ahmadian Elmi[3*], Maryam Ahmadian Elmi[4]

1-Professor of Blood and Cancer.
2-Professor of Genetics.
3-Doctor of Medicine.
4-PhD Student in Molecular-Cell Biology.

1-Health Research Institute, Thalassemia & Amp; Hemoglobinopathy Research Center, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
2-Department of Genetics, Faculty of Sciences, Shahid Chamran University of Ahvaz, Ahvaz, Iran.
3-Student Research Committee Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
4-Department of Cell and Molecular Biology, School of Biology, College of Science, University of Tehran, Tehran.

**Corresponding author:*
Masoumeh Ahmadian Elmi; Student Research Committee Ahvaz jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran.
Tel: +989106040588
Email: m.ahmadian1212@gmail.com

Abstract

Background and Objectives: β-thalassemias are monogenic disorders characterized by defective synthesis of the β-globin chain. Because of a wide variation in the ethnic population in Iran, it is expected that a concurrent incidence of a range of mutations exist. The objective if this study was to estimate this variation among patients referred to our center in Khuzestan province, Iran.

Subjects and Methods: We studied the frequency of β-thalassemic mutations in all patients with β-thalassemia major referring to Ahvaz's Shafa Hospital from 2011 to 2015.

Results: The mutations in 1608 alleles were detected by studying the genetic records of 804 patients. The IVSII-1 mutation with 17.72% frequency was the most common mutation. CD36/37 with 16.29%, IVSI-110 mutations with 11.1%, CD6 mutation with 11.19%, and CD8 mutation with 9.95% were the other most commonly occurring mutations, respectively.

Conclusion: The findings of this study indicate that β-thalassemia mutations in the population of Khuzestan province have a wide-spread and distribution. Success in pre-natal diagnosis of disease require sufficient knowledge on the common mutations of this disease.

Key words: β-globin, β-thalassemia-major, Gene mutation, DNA sequencing.

►*Please cite this paper as:*
Jaseb K, Galehdari H, Ahmadian Elmi M, Ahmadian Elmi M. Mutation Frequency of β-Globin Gene among β-thalassemia Major Patients Referred to the Shafa Hospital of Ahvaz between 2011-2015. Jundishapur Sci Med J 2018; 17(4):387-400.

Received: Aug 7, 2018 **Revised: Nov 12, 2018** **Accepted: Nov 14, 2018**