

سعیده حاجی زمانی، محمد علی جلالی فر، کاوه جاسب، نجم الدین ساکی*

مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور، اهواز، ایران

چکیده/ هموگلوبینوپاتی ها گروهی از بیماری های ژنتیکی در سنتز زنجیره هموگلوبین هستند که در بسیاری از کشورها از جمله ایران شیوع فراوانی دارند. این هموگلوبینوپاتی ها شامل هموگلوبین های D، S، C، I، پور، ستیف، J، Q، CS و... می باشند. تا سال ۲۰۰۹ بیش از ۹۰۰ واریانت هموگلوبین (Hb) گزارش شده که ناشی از جهش های ژن های گلوبین هستند و باعث تغییرات ساختاری در محصولات ژن گلوبین می شوند که نهایتاً در عملکرد و پایداری Hb تاثیر می گذارند. فراوانی هموگلوبینوپاتی ها با منطقه جغرافیایی و گروه های نژادی، متفاوت است. این هموگلوبین ها در ایران نسبتاً شایع هستند که ۰/۵ تا ۱٪ جمعیت ایران حامل ژن های هموگلوبین غیرطبیعی از جمله E، D، S، G هستند. در این بررسی ما به مرور ۵۰ مقاله منتشر شده در خصوص هموگلوبینوپاتی های نادر در ایران می پردازیم.

واژگان کلیدی: هموگلوبینوپاتی های نادر؛ فراوانی؛ ایران.

مقدمه

بر روی کروموزوم ۱۶ و ۱۱ قرار دارند. خوشه ژن بتا ژن های δ ، γ ، ϵ ، β و ژن های آلفا ژن های ζ و α را کد می کنند (۲،۳). جهش ها^۱ در ژن های گلوبین باعث تشکیل پروتئین های غیر طبیعی می شوند که اصطلاحاً واریانت های هموگلوبین نامیده می شوند (۴). برخلاف هموگلوبینوپاتی، درتالاسمی کاهش یا عدم ساخت زنجیره بتا وجود دارد و حدود ۵٪ از جمعیت جهان را شامل می شود (۵). طبق آمار های سازمان بهداشت جهانی حداقل ۵/۲٪ جمعیت جهان ناقل بیماری Hb هستند (۶). فراوانی هموگلوبینوپاتی ها با منطقه جغرافیایی و گروه های نژادی متفاوت است (۷). در ایران نیز با توجه به تنوع وسیع

هموگلوبینوپاتی ها گروهی از بیماری های ژنتیکی در سنتز زنجیره هموگلوبین با توارث اتوزومی مغلوب هستند که در بسیاری از کشورها از جمله ایران شیوع فراوانی دارند (۱). هموگلوبین (Hb) از دو زنجیره شبه آلفا و شبه بتا تشکیل شده است، که به ترتیب

* نجم الدین ساکی، PhD

دکتری تخصصی هماتولوژی و بانک خون، عضو هیات علمی دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز

پست الکترونیک: najmaldinsaki@gmail.com

تاریخ دریافت: ۹۲/۴/۱۵ • تاریخ پذیرش: ۹۲/۶/۱۸

هم دارای هموگلوبین لپور^۵ بوده اند، که جمعیت مورد بررسی شیوع بالایی از هموگلوبین D را در مقایسه با سایر نقاط جهان نشان داده است (۷). هموگلوبین J نوعی هموگلوبین با حرکت سریع در الکتروفورز است که بیش از ۵۰ واریانت از آن از جمله Hb(alpha2 or alpha1 92(FG4) Arg>Gln) Hb J-Capetown Hb J-Iran Hb J-Toronto شناخته شده است. بیشتر این واریانت ها بدون علائم بالینی بوده ولی نوع J-Capetown با پلی سایتمی و اریتروسیتوز خفیف و میکروسیتوز همراه است. یک واریانت از هموگلوبین J با جابجایی هیستیدین با آسپارتیک اسید در کدون ۷۷ ژن بتا گلوبین سال ۱۳۴۶ در بین ۴۰۰ فرد مبتلا به کم خونی در تهران تشخیص داده شده است که آن را هموگلوبین J- ایران نامگذاری کرده اند. ده سال بعد هموگلوبین های Hb J-Kurosh و همچنین Hb Perspolis در ایران تشخیص داده شده اند (۱۳). Hb J-Toronto با جابجایی اسید آمینه آلانین (Ala) با آسپارتیک اسید (Asp) در کدون ۵ زنجیره آلفا^۱ با غلظت ۲۵٪ در خانم ۱۶ ساله ی گیلکی و مادر ۳۵ ساله ی قائمشهری و برادر ۱۱ ساله ی وی گزارش شده که در مادر همراهی با آلفا تالاسمی داشته و منجر به کاهش^۱ MCV و^۲ MCH نسبت به دو فرزند او شده است. جابجایی ایجاد شده در نوع ایرانی هموگلوبین J باعث افزایش ۱/۵ واحد شارژ منفی در سطح Jβ گلوبین و در نتیجه افزایش نیروی الکترواستاتیک بین زنجیره های آلفا و بتا شده که منجر به افزایش تولید Hb J-Iran نسبت به Hb A در حالت هتروزیگوت می شود (۱۶-۱۴). اولین مورد از بیماری داسی Hb D در سال ۱۳۵۷ در یک مرد ایرانی گزارش شده است که پدر و مادر این فرد به ترتیب هتروزیگوت داسی (AS) و هتروزیگوت D (AD) بوده‌اند. در حالت طبیعی خصیصه Hb D علائم بالینی نداشته ولی در همراهی با هموگلوبین داسی علائمی مانند کم خونی، بزرگی طحال و درد های شکمی وجود دارد (۱۷). هم توارثی^{۱۱} Hb D و بتا تالاسمی باعث کاهش در میزان MCV و MCH و افزایش

نژادی و موقعیت های جغرافیایی شمال و جنوب، دارای انواع مختلفی از هموگلوبین ها است. نزدیک ۵٪ جمعیت ایران ناقل ژن تالاسمی و ۰/۵ تا ۱٪ ناقل ژن های غیر طبیعی دیگری از جمله G، S، D و E هستند (۸). هدف این مطالعه مروری، یافتن پراکندگی واریانت های غیرطبیعی هموگلوبین در هر منطقه از ایران و شیوع آن ها بوده است تا بتوان اطلاعات کافی برای انجام مشاوره های ژنتیکی و تشخیص هر چه سریعتر این هموگلوبین ها به دست آورد و در هر منطقه با توجه به شیوع واریانت خاص هموگلوبین روش تشخیصی مولکولی مناسب را جهت کاهش شیوع آن هموگلوبین انتخاب و یا سازماندهی کرد.

شمال ایران

در میان جمعیت ۸۵۰۰ نفری مورد مطالعه در بابلسر ۳/۲٪ افراد Hb H، ۳/۲٪ Hb S، ۴ نفر Hb D و ۴ نفر Hb H داشته اند (۶). هموگلوبین Q- ایران^۱ یک واریانت نادر هموگلوبین است که از جابجایی Asp>His در کدون شماره ۷۵ زنجیره آلفا گلوبین بوجود می آید. اولین مورد گزارش شده این واریانت در جهان در یک مرد ۲۲ ساله ایرانی و مادر ۳۸ ساله وی بوده است (۹). در این گزارش که در سال ۱۳۹۰ منتشر شد میزان غلظت Hb Q-Iran ۱۹/۲٪ ذکر شده است و خانواده اهل مازندران بوده اند (۱۰). هموگلوبین ستیف^۲ که ناشی از جابجایی آسپارتیک اسید با تیروزین در کدون ۹۴ زنجیره آلفا است اولین بار در سال ۱۳۵۵ در منطقه‌ای از ستیف و در سال ۱۳۵۶ در جنوب ایران گزارش شده است. و در سال ۱۳۹۰ نیز در یک خانم ۳۵ ساله اهل ساری و در پدر ۶۸ ساله و خواهر ۲۹ ساله اش با میزان ۱۷٪ هموگلوبین ستیف گزارش شده است (۱۱). یک مورد هموگلوبین نادر و ناپایدار به نام Fairfax (دوبل شدگی توالی GAGCTGCACTGTGAC بین کدون های ۹۴ و ۹۵ زنجیره بتا و بیان اضافه ی ۵ آمینواسید Glu-Leu-His-Cys-Asp) که همراه با آمی همولیتیک شدید، بزرگی طحال و وابسته به انتقال خون بوده نیز در تنکابن گزارش شده است که بعنوان اولین گزارش در ایران و دومین گزارش در جهان محسوب می شود (۱۲). در مطالعه جمعیت ۳۴۰۳۰ نفری آشتیانی در تهران ۲۵۵ نفر واریانت های هموگلوبین داشته که ۷۵/۶۷٪ دارای هموگلوبین D (۱۹۳ نفر)، ۴/۷٪ هموگلوبین S، ۳/۳٪ هموگلوبین E، ۱/۹۶٪ هموگلوبین O-عرب^۴ و ۰/۳۹٪

2. Hb Q-Iran
3. Hb Setif
4. Hb O-Arab
5. Hb Lepore
6. Hb J-Iran
7. Alpha chain
8. Mean cell volume
9. Mean corpuscular hemoglobin
10. Co-inheritance

۳۳ خانواده غیر وابسته کرد غرب ایران، ۲۸ نفر (۴۲/۴٪) ناقل ژن D پنجاب، ۲۱ نفر (۳۱/۸٪) ناقل Q-Iran، ۱۲ نفر (۱۸/۲٪) هتروزیگوت هموگلوبین ستیف، ۴ مورد (۶/۱٪) با بیماری سلول داسی شکل و یک مورد (۱/۵٪) هموگلوبین C داشته که خلاصه‌ای از ویژگی‌های مولکولی و شاخص‌های هماتولوژیکی این افراد این افراد در (جدول ۱) آمده است. در این مطالعه بیان شده است که سلول داسی شکل در جنوب ایران (نزدیک ۰/۴۳٪) و مرکز ایران (۰/۸٪) شیوع بالایی دارد (۱۹). هموگلوبین D- پنجاب یک واریانت ساختاری خوش خیم هموگلوبین با جابجایی گلوتامیک اسید با گلوتامین در کدون ۱۲۱ ژن بتا است که در همراهی با تالاسمی β^0 (IVSII-1 G>A) تصویری از بتا تالاسمی مینور با کم‌خونی متوسط در کنار افزایش هموگلوبین F ایجاد می‌کند.

در $Hb A_2$ و $Hb A$ غیرطبیعی می‌شود که سه مورد از این هم‌توارشی در اردبیل و کرمان با جهش IVSII nt 1 (G:A) و خوزستان با جهش IVSI nt 5 (C:G) در زنجیره بتا گزارش شده که هر سه از واریانت هموگلوبین D- پنجاب^{۱۱} بوده اند (۱۸). اکثر بیماران ایرانی که دچار همراهی هموگلوبین D و G (Hb D/G) هستند علائم بالینی ندارند ولی همراهی هموگلوبین D با واریانت‌های S و تالاسمی β^0 از نظر بالینی حائز اهمیت است و گاهی مشکل تشخیصی به وجود می‌آورد. میزان HbD/G در مطالعه ارجمندی ۱۰۱ مورد در بین ۱۱۸۲۵ نفر بوده است (۸).

غرب ایران (کرمانشاه)

در مطالعه ای یک ساله (۱۳۸۵-۱۳۸۴) در جمعیت ۶۶ نفری از

جدول ۱: ویژگی‌های مولکولی و شاخص‌های هماتولوژیکی هموگلوبین‌های گزارش شده از کرمانشاه در مدت یک سال (۱۳۸۵-۱۳۸۴)

هموگلوبین‌های غیرطبیعی	تعداد	جهش	Hb (g/dl)	MCV (fl)	MCH (pg)
Hb D-Punjab (هتروزیگوت)	۲۵	HBB:c.364G>C	۱۲/۹۲	۸۱/۵۲	۲۷/۳۵
Hb Q-Iran (هتروزیگوت)	۲۱	(HBA2:c.226G>C (or HBA1	۱۲/۵۲	۷۶/۷۷	۲۵/۸
Hb Setif (هتروزیگوت)	۱۲	HBA2:c.283G>T	۱۱/۵۲	۸۰/۴	۲۵/۲۵
Hb S/ β thal (هتروزیگوت مرکب)	۲	HBB:c.20A>T/ β + beta nt 252 G>A	۱۱/۵	۶۸/۵	۲۱/۸۵
Hb D-Punjab/ β thal (هتروزیگوت مرکب)	۲	HBB:c.364G>C/ β^0 beta nt 496 G>A	۱۳/۱	۶۰/۳	۲۰/۱۵
Hb D-Punjab (هموزیگوت)	۱	HBB:c.364G>C	۱۴/۱	۸۵/۵	۲۸/۱
Hb S (هتروزیگوت)	۱	HBB:c.20A>T
Hb S/ β thal (هتروزیگوت مرکب)	۱	HBB:c.20A>T/HBB:c.47G>A	۱۲/۱	۷۲/۴	۲۶/۱
Hb C (هتروزیگوت)	۱	HBB:c.19G>A

11. Hb D-Punjab

Hb H می شوند: $T\alpha / \alpha^T$ Saudi α ، $\alpha^{\tau, \nu kb} / \alpha^{\tau, \nu kb}$ Saudi $T\alpha$ ، $\alpha^{\tau, \nu kb} / \alpha^{\tau, \nu kb}$ MED-1، $\alpha^{\tau, \nu kb} / \alpha^{\tau, \nu kb}$ CS α ، $\alpha^{\tau, \nu kb} / \alpha^{\tau, \nu kb}$ MED-1/ $\alpha^{\tau, \nu kb}$ T-Turkish α ، $\alpha^{\tau, \nu kb} / \alpha^{\tau, \nu kb}$ MED-1، $\alpha^{\tau, \nu kb} / \alpha^{\tau, \nu kb}$ Saudi

مطالعه اولین مورد از Hb CS در ایران گزارش شد که در همراهی با آلفا تالاسمی باعث همولیز بیشتر گلبول های قرمز می شود، همچنین مشخص شد که جهش Poly A در ژن آلفا گلوبین در بیماری هموگلوبین H دومین ژنوتیپ شایع پس از حذف $\alpha^{\tau, \nu kb}$ می باشد (۲۷). شیوع حذف $\alpha^{\tau, \nu kb}$ در خوزستان ۲۰٪ گزارش شده است و همچنین این حذف شایع ترین تایپ جهش در ایران با میزان ۳۰/۲٪ می باشد (۴،۲۸). در مطالعه دیگری ۸ نفر از اعضای یک خانواده مبتلا به بیماری Hb H بوده اند که این تعداد مبتلا به دلیل ازدواج خویشاوندی بوده است (۲۹). همراهی هموگلوبین J- ایران با آلفا تالاسمی منجر به افزایش بیشتری در سنتز این هموگلوبین در مقایسه با حالت عدم همراهی با آلفا تالاسمی می شود که گزارشی از این همراهی در مقاله دهقانی و همکاران داده شده است (۳۰). در مطالعه ای در شیراز از میان ۱۰۴۴ نفر، ۱۵ نفر (۱/۴٪) هتروزیگوت برای HbS و ۱ نفر (۰/۹٪) هموزیگوت بوده است (۳۱).

دیگر هموگلوبین های گزارش شده

Hb Asu-Christiansborg واریانتهی با جهش در کدون ۵۲ ژن بتا گلوبین و جابجایی آسپارتیک اسید (Asp) با آسپارژین (Asn) است که در سال ۱۳۵۷ در یک خانواده ایرانی گزارش شده است (۳۲). رهبر و همکاران، Hb Hamadan را در سال ۱۳۵۴ طی یک غربالگری تصادفی در یک خانواده ایرانی تشخیص داده اند، لازم به ذکر است که این هموگلوبین به دلیل حرکت الکتروفورزی مشابه با هموگلوبین S مشکل در تشخیص این دو هموگلوبینوپاتی وجود دارد (۳۳). این هموگلوبین در یک خانواده اهل ترکیه نیز در سال ۱۳۶۳ گزارش شده است (۳۴). در سال ۱۳۵۸ نیز در میان دهندگان خون ایرانی یک جهش جدید با جابجایی اسید آمینه آپارتیک اسید (Asp) با آلانین (Ala) مشاهده شد که مربوط به Hb Avicenna بوده است (۳۵). Hb Arya با جابجایی Asp با Asn در کدون ۴۷ زنجیره آلفا گلوبین واریانته دیگری از هموگلوبین است که در یک خانم ۵۲ ساله در ایران گزارش شده است (۳۶). جهش در کدون

همراهی بتا تالاسمی با Hb D-punjab، برای اولین بار در یک خانواده کرد ۴ نفری در ایران گزارش شد که در آن پدر ناقل هموگلوبین D-Punjab، مادر مبتلا به بتا تالاسمی مینور و دو فرزند پسر خانواده هتروزیگوت مرکب Hb D-Punjab/ β^0 -thalasemia بودند (۲۰). Hb Q-Iran در کرمانشاه شیوع بالایی با میانگین ۲۰/۵٪ دارد. یک مورد از همراهی این هموگلوبین با آلفا و بتا تالاسمی ($\alpha^{\tau, \nu kb} / IVSII.1 G>A$) در یک پسر ۵ ساله و خواهر و مادر این پسر گزارش شده است که علامتی از بتا تالاسمی مینور با کم خونی خفیف و افزایش سطح هموگلوبین F و هموگلوبین Q را نشان داده اند (۲۱).

در مطالعه دیگری از رحیمی و همکاران از ۱۱ خانواده غیر وابسته ۲۰ نفر مبتلا به Hb Q-Iran بوده که از میان آنان سه نفر علاوه بر Hb Q-Iran ناقل جهش $\alpha^{\tau, \nu kb}$ در ژن آلفا گلوبین بصورت هتروزیگوت نیز بوده اند. در همین مطالعه در یک خانواده غیر وابسته ۱۰ نفر دارای هموگلوبین ستیف بوده اند (۲۲). هموگلوبین Coventry که یک واریانته نسبتا ناپایدار هموگلوبین با حذف لوسین در موقعیت ۱۴۱ زنجیره بتا است، در یک خانم ۳۶ ساله مبتلا به کم خونی همولیتیک طی آزمایش Fingerprint تشخیص داده شد، و در همراهی با آلفا تالاسمی مانع از رسوب انکلوژیون^{۱۲} Hb H در گلبول قرمز می شود (۲۳).

جنوب ایران

در مطالعه ذاکری نیا و همکاران عنوان شده است که در جمعیت ۴ میلیونی استان فارس پس از تالاسمی، هموگلوبین D بیشترین فراوانی هموگلوبین های غیر طبیعی با فراوانی ۱/۷٪ را دارد. این هموگلوبین علائم بالینی خاصی نداشته ولی در همراهی با تالاسمی و هموگلوبین S به ترتیب کم خونی خفیف و کم خونی همولیتیک شدید، که گاهی نیاز به انتقال خون دارد، را باعث می شود (۲۴). در سال ۱۳۸۴ در مطالعه ای بین مراجعه کنندگان به مرکز تحقیقات تالاسمی و هموگلوبینوپاتی اهواز، بیماری سیکل سل^{۱۳} به عنوان دومین هموگلوبینوپاتی ژنتیکی شایع پس از تالاسمی شناخته شده است (۲۵). این واریانته هموگلوبین ناشی از جهش نقطه ای^{۱۴} در کدون شماره ۶ ژن بتا گلوبین و جابجایی اسید آمینه گلوتامیک اسید با والین می باشد (۲۶). در مطالعه یاوریان و همکاران در بین ۱۳ بیمار مبتلا به بیماری هموگلوبین H مشخص شده که حداقل ۶ ژنوتیپ در این منطقه باعث بیماری

12. Inclusion

13. Sickle cell disease (SCD)

14. Point mutation

گزارش شده اند (۴۹). از کشور عراق در مرز غربی ایران نیز مطالعاتی گزارش شده است، از جمله در منطقه سلیمانیه بتا تالاسمی، Hb S به ترتیب با شیوع ۴/۱۴٪، ۰/۲۷٪ و Hb C و دلتا بتا تالاسمی هر یک با فراوانی ۰/۱۴٪ گزارش شده اند (۵۰). از میان ۱۰۳ بیمار سیکل سل در جمعیت کرد شمال عراق، ۶۸٪ کم خونی سلول داسی شکل، Hb S ۲۴/۲٪ همراه با β^0 تالاسمی و Hb S ۷/۸٪ با β^+ تالاسمی داشته اند که این همراهی علائم بالینی شدیدتری را در پی داشته است (۵۱). در Abu- Dohuk و Al-khasib، جنوب عراق، میزان هموگلوبین S به ترتیب ۱/۲٪ و ۱۳/۳٪ در جمعیت مورد مطالعه بوده است (۵۲،۵۳). در بصره نیز هموگلوبین های S، D و C گزارش شده اند (۵۴). در مطالعه Fawzi در قطر Hb S بیشترین شیوع را با درصد ۱۴/۶۳٪ داشته و پس از آن هموگلوبین های C، E و D به ترتیب با شیوع ۱/۱۲٪، ۰/۲۳٪ و ۰/۰۵٪ گزارش شده اند (۵۵). هر یک از هموگلوبین های ذکر شده حرکت الکتروفورزی مشخصی داشته که به طور خلاصه در (جدول ۴) آورده شده اند (۵۶). بدون شک شیوع هموگلوبینوپاتی ها در ایران در آینده افزایش خواهند داشت و این به دلیل عدم شناسایی و تشخیص واریانتهای بدون علائم بالینی است، که در صورت توارث همزمان با تالاسمی ها می تواند علائم شدید بالینی را ایجاد کند. در نتیجه انجام تست های غربالگری و بررسی های مولکولی در زمان مشاوره ژنتیکی پیش از ازدواج در کشور های با شیوع بالا هموگلوبینوپاتی ها جهت کاهش این موارد لازم به نظر می رسد.

۵۸ زنجیره α_2 که باعث جابجایی اسید آمینه هیستیدین (His) با تیروزین (Tyr) می شود، ایجاد هموگلوبین M-بوستون^{۱۵} می کند که این واریانت در یک مرد ۱۹ ساله ایرانی و سه برادر و خواهر وی گزارش شده است (۳۷). هموگلوبین های دانشگاه تهران^{۱۶}، هموگلوبین لپور بوستون^{۱۷} و Hb Dhonburi نیز به ترتیب در سال ۱۳۵۴ و ۱۳۵۴ و ۱۳۸۳ در ایران گزارش شده اند (۴۰-۳۸).

بحث

به دلیل پژوهش های زیادی که در زمینه هموگلوبینوپاتی ها در ایران انجام شده است، این مطالعه سعی در مرور این پژوهش ها و بررسی شیوع آن ها طی سال های گذشته داشته است (جدول ۲ و ۳). همچنین در انتها انواع هموگلوبینوپاتی های گزارش شده در ایران با دیگر کشورهای همسایه مقایسه شده است (شکل ۱). ترکیه در مرز شمال غربی ایران به دلیل موقعیت جغرافیایی خاص خود که بین دو قاره آسیا و اروپا قرار گرفته است و همچنین به علت تنوع نژادی، دارای واریانتهای مختلفی از هموگلوبین است که از میان آن ها هموگلوبین S شیوع بالایی دارد (۴۱). در ترکیه هموگلوبین D - لس آنجلس^{۱۸} شیوع ۵۷/۸٪ و پس از آن هموگلوبین S شیوع ۲۱/۹٪ دارد (۴۲). Hb D-LosAngeles، Hb E و Hb S نیز با شیوع ۶/۴٪، ۰/۲۳٪ و ۰/۲٪ به ترتیب در آدانا در ترکیه، در سال ۲۰۱۰ گزارش شده اند (۴۳). هموگلوبین های نادر Beograd ($\beta 121 \text{ Glu} > \text{Val}$) و Knossos ($\beta 27 \text{ Ala} > \text{Ser}$) و Sarrebourg ($\beta 131 \text{ Gln} > \text{Arg}$) نیز در ترکیه گزارش شده اند (۴۴-۴۶). مواردی از Hb های Hamadan، J Iran، D Iran، D Punjab و Q Iran در ترکیه گزارش شده اند که می تواند نشان دهنده مهاجرت اقوام ایرانی به ترکیه باشد (۹). در پاکستان، مرز شرقی ایران، با توجه به تنوع نژادی، سطح بالای ازدواج های خویشاوندی و مجموعه فرهنگ های اجتماعی و مذهبی هموگلوبینوپاتی های فراوانی وجود دارد (۴۷،۴۸). از جمله موئیز و همکاران در سال ۲۰۰۸، Hb Q-India و بیماری سلول داسی شکل Hb D را گزارش کرده اند. همین گروه در سال ۲۰۱۲، شیوع Hb D را به میزان ۱۰٪ و Hb Q-India و Hb E را با فراوانی هر یک ۰/۴٪ گزارش کردند (۴۷ و ۴۸). در سال ۲۰۰۲ نیز هموگلوبین های S، D-Punjab و C به ترتیب با شیوع ۵/۱٪، ۰/۷۶٪ و ۰/۳۲٪ در کاراچی پاکستان

15. Hb M-Boston

16. Hb Daneshgah Tehran

17. Hb Iepore-Boston

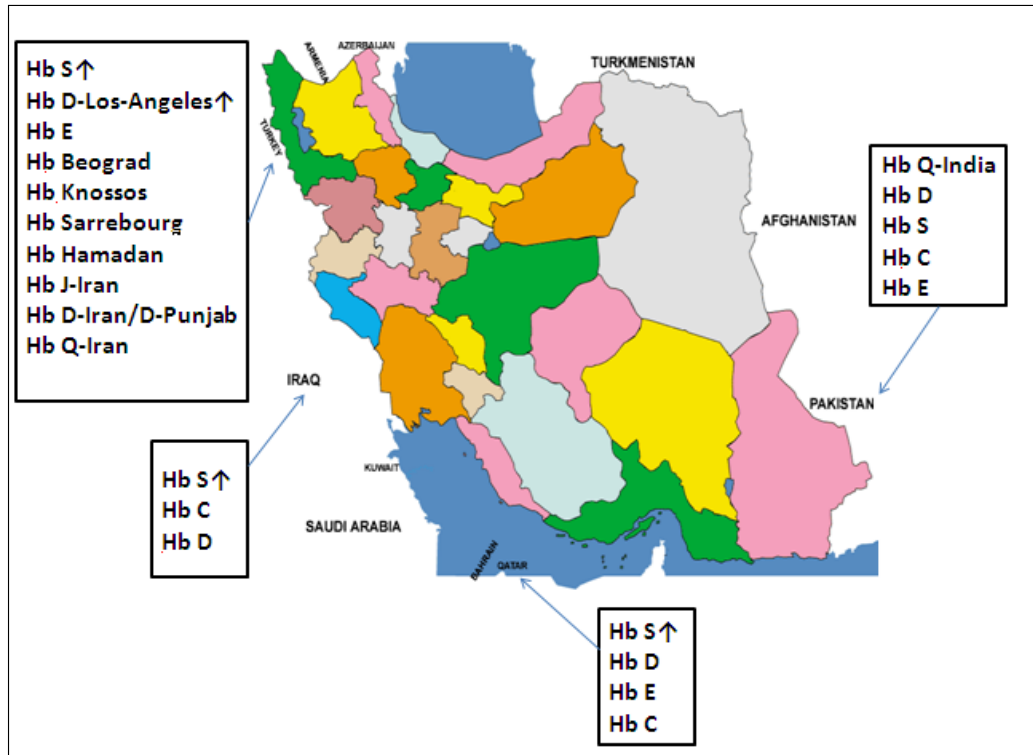
18. Hb D-LosAngeles

جدول ۲: شیوع هموگلوبینوپاتی های گزارش شده در مناطق مختلف ایران

هموگلوبین	Hb (g/dl)	MCV (fl)	MCH (pg)	منطقه	شیوع	توضیحات بیشتر
Hb Q-Iran	۱۵/۷	۸۲/۴	۲۷/۷	مازندران	Case report	غلظت: 2/19%
Hb Setif	۱۰/۲	۸۷/۱	۲۷/۴	ساری	Case report	غلظت: ۱۷%
Hb Fairfax	۶/۳	۱۰۴/۷	۲۸	تنکابن	Case report	آمی همولیتیک شدید، بزرگی طحال
Hb E	۸۰>	۲۷>	بابلسر	2/3%
Hb S					2/3%	
Hb D					33/0%	
Hb H					047/0%	
Hb J-Toronto	۱۳/۳	۷۸/۳	۲۵/۹	گیلان	Case report	غلظت: ۲۵% در همراهی با تالاسمی آلفا MCV و MCH کاهش می یابد
Hb D-Punjab/ β thal	۱۲/۶	۶۱/۳	۱۸/۸	اردبیل	Case report	افزایش Hb A2
Hb D	تهران	67/75%	شیوع بالایی از Hb D می باشد
Hb S					7/4%	
Hb E					3/3%	
Hb O-Arab					96/1%	
Hb Lepore					39/0%	
Hb Q-Iran					5/20%	
Hb Coventry	۱۰/۰	۶۳/۶	۱۹/۹	کرمانشاه	Case report	یرقان، آمی همولیتیک
Hb D-Punjab/ β thal	۱۴/۸	۸۱	۲۶/۸	کرمان	Case report	افزایش Hb A2
Hb D-Punjab/ β thal	۱۴/۶	۶۰/۹	۱۸/۹	خوزستان (اهواز)	Case report	افزایش Hb A2
Hb D	فارس (شیراز)	7/1%	بالاترین شیوع بعد از تالاسمی
Hb AS					4/1%
Hb SS					09/0%
Hb J-Iran	۱۳/۲	۷۲	۲۲/۱	شیراز	Case report	آمی و یرقان
Hb S	خوزستان	بالاترین شیوع بعد از تالاسمی	

جدول ۳: ساختارهموگلوبین های نادر گزارش شده از ایران

نام	ساختار [*]	شماره مرجع
➤ واریانت های زنجیره آلفا		
Hb Q-Iran	HBA2:c.226G>C (or HBA1)	۲۲، ۲۱، ۱۹، ۱۰، ۹
Hb Setif	HBA2:c.283G>T	۲۲، ۱۹، ۱۱
Hb J-kurosh	HBA2:p.Ala20Asp (or HBA1)	۱۳
Hb J-Toronto	HBA2:c.17C>A (or HBA1)	۱۴
Hb Fairfax	HBB:c.285_286insGAGCTGCACTGTGAC	۱۲
Hb Perspolis	HBA2:c.193G>T (or HBA1)	۱۳
Hb CS	HBA2:c.427T>C	۲۶
Hb Arya	HBA2:c.142G>A (or HBA1)	۳۶
Hb M-Boston	HBA2:c.175C>T (or HBA1)	۳۷
Hb Daneshgah-Tehran	HBA2:c.218A>G (or HBA1)	۳۸
➤ واریانت های زنجیره بتا		
Hb S	HBB:c.20A>T	۳۱، ۲۵، ۱۹، ۷، ۶
Hb O-Arab	HBB:c.364G>A	۷
Hb Lepore	delta-beta hybrid	۷
Hb J-Iran	HBB:c.232C>G	۱۳
Hb D-Punjab	HBB:c.364G>C	۲۴، ۱۹، ۷، ۶
Hb Coventry	HBB:c.424_426delCTG	۲۳
Hb E	HBB:c.79G>A	۷، ۶
Hb C	HBB:c.19G>A	۱۹
Hb D/G	HBB:c.364G>C / HBA2:c.[207C>G (or HBA1) or 207C>A]	۸
Hb S/D	HBB:c.20A>T / HBB:c.364G>C	۱۷
Hb D-Punjab/ β^o thal	HBB:c.364G>C / HBB:c.315+1G>A	۲۰، ۱۸
Hb D/ β -thal	HBB:c.364G>C / HBB:c.92+5G>C	۱۸
Hb Asu-Christiansborg	HBB:c.157G>A	۳۲
Hb Hamadan	HBB:c.169G>C	۳۳
Hb Avicenna	HBB:c.143A>C	۳۵
HbLepore-Boston-Washington	NG_000007.3:g.63632_71046del	۳۹
Hb Dhonburi	HBB:c.380T>G	۴۰
Hb H		۲۹، ۲۶، ۶
http://globin.cse.psu.edu/hbvar/menu.html [*]		



شکل ۱: هموگلوبینوپاتی های گزارش شده در کشورهای همسایه ایران

جدول ۴: حرکت الکتروفوریتیک واریانت های هموگلوبین در pH های اسیدی (سیترات آگار) و قلیایی (استات سلولز) و HPLC.

هموگلوبین	حرکت بر روی استات سلولز در pH قلیایی	حرکت بر روی سیترات آگار	HPLC *
Hb C	C	C	C window
Hb E	C	With A	A2 window
Hb O-Arab	C	Slightly on C side of S	Between S and C window closer to C window
Hb S	S	S	S window
Hb D-Punjab	β	With A	D window
H D-Iran	S	With A	A2 window
Hb Osu-Christiansborg	S	With A	D window
Hb Lepore	S	With A	A2 window
Hb G-Philadelphia	S	With A	D window
Hb J-Toronto	Fast hemoglobin	With A
Hb Q-Iran	S	Between A and S
Hb Setif	Between S and C	Between S and C closer to S

Electrophoresis pattern:
on cellulose acetate, AFSC, on agarose gel, FASC
*HPLC, high performance liquid chromatography

- Hagh MF, Fard AD, Saki N, Shahjahani M, Kaviani S. Molecular mechanisms of hemoglobin F induction. *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research* 2011;5(4): 5-9
- Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bulletin of the World Health Organization* 2001;79(8): 704-712.
- Fard AD, Kaviani S, Noruzinia M, et al. Changing the pattern of histone H3 methylation following treatment of erythroid progenitors derived from cord blood CD133+ cells with sodium butyrate and thalidomide. *Iranian Journal of Blood and Cancer* 2012;4(2): 53-59.
- Rahim F, Ahadi R. Thalassemia and hemoglobin disorders In Khuzestan Province of Iran. *Journal of Clinical and Diagnostic Research* 2008;2(3): 820-826.
- Saki N, Kaviani S, Jalali Far MA, Mousavi SH, Al-Ali Kh, Rahim F. Beta thalassemia: Epidemiology, diagnostic and treatment approach in Iran. *Genetics in the 3rd millennium* 2012;10(1): 2675-2683
- Valizadeh F, Mousavi A, Hashemi-Soteh M. Prevalence of hemoglobinopathies in premarriage individuals referred to Babolsar, Iran (2006-2009). *Journal of Gorgan University of Medical Sciences* 2012;14(1): Pe106-Pe11, En12.
- Ashtiani MT, Monajemzadeh M, Sina AH, et al. Prevalence of haemoglobinopathies in 34030 healthy adults in Tehran, Iran. *Journal of Clinical Pathology* 2009; 62(10): 924-925.
- Arjmandi KH, Faranoush M, Bahoush GH, et al. Study of D/G Hemoglobin incidence in a sample population (single institution). *International Journal of Hematology-Oncology and Stem Cell Research* 2005; 2(1): 23-25.
- Ozdog H, Yildiz I, Akar N. First observation of homozygote Hb Q-Iran (alpha 75 (EF4) Asp-His). *Turkish Journal of Hematology* 2008; 25(1): 48-50.
- Khorshidi M, Roshan P, Bayat N, Mahdavi MR, Najmabadi H. Hemoglobin Q-Iran detected in family members from Northern Iran: a case report. *Journal of Medical Case Report* 2012; 6(1): 1-4.
- Mahdavi MR, Karimi M, Yavarian M, Roshan P, Kosaryan M, Siami R. Detection of Hb Setif in north Iran and the question of its origin: Iranian or multiethnic? *Hemoglobin* 2011; 35(2): 152-156.
- Akbari MT, Hamid M, Izadyar M. Identification of rare hemoglobin variant (Hb Fairfax) causing dominant beta-thalassemia phenotype in an Iranian family. *Annals of Hematology* 2011; 90(3): 349-351.
- Rahbar S, Ala F, Akhavan E, Nowzari G, Shoa'i I, Zamanian-poor MH. Two new haemoglobins: haemoglobin Perspolis (alpha 64 (E13) Asp leads to Tyr) and haemoglobin J-Kurosh (alpha 19 (AB) Ala leads to Asp). *Biochimica et Biophysica Acta* 1976; 427(1): 119-125.
- Mahdavi MR, Bayat N, Hadavi V, et al. Report of haemoglobin J-Toronto and alpha thalassemia in a family from North of Iran. *The Journal of the Pakistan Medical Association* 2012; 62(4): 396-398.
- Rahbar S, Beale D, Isaacs WA, Lehmann H. Abnormal haemoglobins in Iran. Observation of a new variant--haemoglobin J Iran (alpha-2-beta-2 77 His--Asp). *British Medical Journal* 1967;1(5541): 674-677.
- Rahbar S, Bunn HF. Association of hemoglobin H disease with Hb J-Iran (beta 77 His----Asp): impact on subunit assembly. *Blood* 1987; 70(6): 1790-1791.
- Aflatouni MM, Malek M. Sickle cell hemoglobin D disease: first reported case in Iran. *Acta Medica Iranica* 1978; 21(2): 153-160.
- Taghavi Basmanj M, Karimipour M, Amirian A, et al. Co-inheritance of hemoglobin D and beta-thalassemia traits in three Iranian families: clinical relevance. *Archives of Iranian Medicine* 2011;14(1): 61-63.
- Rahimi Z, Muniz A, Mozafari H. Abnormal hemoglobins among Kurdish population of Western Iran: hematological and molecular features. *Molecular Biology Reports* 2010; 37(1): 51-57.
- Rahimi Z, Akramipour R, Korani S, Nagel RL. Hb D-Punjab [beta 121 (GH4) Glu-->Gln]/beta0-thalassemia [IVSII.1(G-->A)] in two cases from an Iranian family: first report. *American Journal Hematology* 2006 ; 81(4): 302-303.
- Rahimi Z, Akramipour R, Vaisi-Raygani A, Nagel RL, Muniz A. An Iranian child with HbQ-Iran [alpha75 (EF4) Asp-->His]/-

- alpha3.7 kb/IVSII.1 G-->A: first report. *Journal of Pediatric Hematology/ Oncology* 2007; 29(9): 649-651.
22. Rahimi Z, Rezaei M, L Nagel R, Muniz A. Molecular and hematologic analysis of hemoglobin Q-Iran and hemoglobin Setif in Iranian families. *Archives of Iranian Medicine* 2008;11(4): 382-386.
 23. Nozari G, Rahbar S, Lehmann H. Haemoglobin Coventry (beta 141 deleted) in Iran. *FEBS Letters* 1978; 95(1): 88-90.
 24. Zakerinia M, Ayatollahi M, Rastegar M, et al. Hemoglobin D (Hb D Punjab/Los Angeles and Hb D Iran) and Co-Inheritance with Alpha-and Beta-Thalassemia in southern Iran. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2011;13(7): 493-498.
 25. Zandian Kh, Pedram M, Hamadi H. An analysis of clinical and laboratory findings of hemoglobinopathies and their distribution in Khozestan Province. *Scientific Medical Journal of Ahwaz University of Medical Science* 2005; 43(7): 7-14.
 26. Dehghanifard A, Kaviani S, Noruzinia M, et al. Synergistic effect of sodium butyrate and thalidomide in the induction of fetal hemoglobin expression in erythroid progenitors derived from cord blood CD133+ cells. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences* 2012; 14(7): 29-33.
 27. Yavarian M, Karimi M, Zorai A, Harteveld CL, Giordano PC. Molecular basis of Hb H disease in southwest Iran. *Hemoglobin* 2005; 29(1): 43-50.
 28. Hadavi V, Taromchi AH, Malekpour M, et al. Elucidating the spectrum of alpha-thalassemia mutations in Iran. *Haematologica* 2007; 92(7): 992-993.
 29. Azarkeivan A, Neishabury M, Hadavi V, Esteghamat F, Enrahimkhani S, Najmabadi H. A report of 8 cases with hemoglobin H disease in an Iranian family. *Pediatric Hematology and Oncology* 2010; 27(5): 405-412.
 30. Dehghani SJ, Amiri Dashtarzhen A, Nasirabadi S, et al. Combined alpha-thalassemia and Hemoglobin J-Iran (beta77 His --> Asp). A Family Study in southern Iran. *Iranian Red Crescent Medical Journal* 2011;13(8): 586-589.
 31. Habibzadeh F, Yadollahie M, Ayatollahie M, Haghshenas M. The prevalence of sickle cell syndrome in south of Iran. *Iranian Journal of Medical Sciences* 1999; 24(1): 32-34.
 32. Rahbar S, Mostafavi I, Ala F. Hemoglobin Osu-Christiansborg (beta52 (D3) Aspyield Asn) in an Iranian family. *Hemoglobin* 1978; 2(2): 175-179.
 33. Rahbar S, Nowzari G, Haydari H, Daneshmand P. Haemoglobin Hamadan: alpha-2A beta-2 56 (D7) glycine yields arginine. *Biochimica et Biophysica Acta* 1975; 379(2): 645-648.
 34. Dincol G, Aksoy M, Dincol K, Kutlar A, Wilson JB, Huisman TH. Hemoglobin Hamadan or alpha 2 beta 256(D7)Gly----Arg in a Turkish family. *Hemoglobin* 1984; 8(4): 423-425.
 35. Rahbar S, Nozari G, Ala F. Haemoglobin Avicenna (beta 47 (CD6) Asp replaced by Ala). A new abnormal haemoglobin. *Biochimica et Biophysica Acta* 1979; 576(2): 466-470.
 36. Rahbar S, Mahdavi N, Nowzari G, Mostafavi I. Haemoglobin Arya: alpha 2-47 (CD5), aspartic acid yields asparagine. *Biochimica et Biophysica Acta* 1975; 386(2): 525-529.
 37. Rahbar S, Akhavan A, Shafiee A. Haemoglobin M Boston in an Iranian family. *Acta Medica Iranica* 1977; 20(1-2): 1-8.
 38. Rahbar S, Nowzari G, Daneshmand P. Haemoglobin Daneshgah-Tehran alpha2 72 (EPI) histidine--arginine betaA2. *Nature: New Biology* 1973; 245(148): 268-269.
 39. Rahbar S, Azizi M, Nowzari G. A case of homozygous haemoglobin Lepore Boston in Iran. *Acta Haematologica* 1975; 53(1): 60-64.
 40. Moghimi B, Yavarian M, Oberkanins C, et al. Hb Dhonburi (Neapolis) [beta126(H4)Val-->Gly] identified in a family from northern Iran. *Hemoglobin* 2004; 28(4): 353-356.
 41. Kılınc Y. Hemoglobinopathies in Turkey. *Turkish Journal of Hematology* 2006; 23(4): 214-216.
 42. Köseler A, Atalay A, Koyuncu H, Turgut B, Bahadır A, Atalay EÖ. Molecular identification of a rare hemoglobin variant, Hb J-Iran [beta77 (EF1) His-> Asp], in Denizli province of Turkey. *Turkish Journal of Haematology* 2006; 23(3): 164-166.
 43. Guvenc B, Canataroglu A, Unsal C, et al. β -Thalassemia mutations and hemoglobinopathies in Adana, Turkey: results from a single center study. *Archives of Medical Science: AMS* 2012; 8(3): 411-414.
 44. Atalay A, Koyuncu H, Köseler A, Ozkan A, Atalay EO. Hb Beograd [beta121(GH4)Glu-->Val, GAA-->GTA] in the Turkish population. *Hemoglobin* 2007; 31(4): 491-493.
 45. Keser I, Manguoglu E, Kayisli O, Yesilipek A, Luleci G. Combination of Hb Knossos [Cod 27 (G-T)] and IVSII-745 (C-G)

- in a Turkish patient with beta-thalassemia major. *Genetic Testing* 2007 ; 11(3): 228-230.
46. Curuk MA, Cavusoglu AC, Arican H, Uzuncan N, Karaca B. Hb Sarrebourg [β 131(H9)Gln \rightarrow Arg, CAG \rightarrow CGG] in Turkey. *Hemoglobin* 2010; 34(6): 572-575.
47. Moiz B, Moatter T, Hashmi MR, et al. Identification of hemoglobin Q India (alpha 1-64 Asp-His) through ARMS-PCR. First report from Pakistan. *Annals of Hematology* 2008; 87(5): 385-389.
48. Moiz B, Hashmi MR, Nasir A, Rashid A, Moatter T. Hemoglobin E syndromes in Pakistani population. *BMC Blood Disorders* 2012; 12:3.
49. Ghani R, Manji MA, Ahmed N. Hemoglobinopathies among five major ethnic groups in Karachi, Pakistan. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 2002; 33(4): 855-861.
50. Jalal S, Allawi N, Faraj A, Ahmed N. Prevalence of hemoglobinopathies in Sulaimani-Iraq. *Dohuk Medical Journal* 2008; 2(1): 71-79.
51. Al-Allawi NA, Jalal SD, Nerwey FF, et al. Sick cell disease in the Kurdish population of northern Iraq. *Hemoglobin* 2012; 36(4): 333-342.
52. Al-Allawi N, Al-Dousky A. Frequency of haemoglobinopathies at premarital health screening in Dohuk, Iraq: implications for a regional prevention programme. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2010; 16(4): 381-385.
53. Alkasab F, Al-Alusi F, Adnani M, Alkafajei A, Al-Shakerchi N, Noori SF. The prevalence of sickle cell disease in Abu-AL-Khasib district of southern Iraq. *The Journal of Tropical Medicine and Hygiene* 1981; 84(2): 77-80.
54. Hassan MK, Taha JY, Al-Naama LM, Widad NM, Jasim SN. Frequency of haemoglobinopathies and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in Basra. *Eastern Mediterranean Health Journal* 2003; 9(1-2): 45-54.
55. Fawzi Z, Al-Hilali A, Fakhroo N, Al-Bin-Ali A, Al-Mansour S. Distribution of hemoglobinopathies and thalassemias in Qatari nationals seen at Hamad hospital in Qatar. *Qatar Medical Journal* 2003; 12(1): 20-24
56. Colah R, Surve R, Sawant P, et al. HPLC studies in hemoglobinopathies. *The Indian Journal of Pediatric*. 662-657:(7)74;2007 .

ABSTRACT

A Review of Rare Hemoglobinopathies in Iran

Saeideh Hajizamani, Mohammad Ali Jalalifar, Kaveh Jaseb, Najmaldin Saki*

Hemoglobinopathies are a group of genetic disorders of globin chain synthesis which are common in many countries including Iran. The hemoglobinopathies include hemoglobin D, S, C, Lepore, Setif, CS, Q, J and other hemoglobin chain disorders. By 2009, more than 900 Hemoglobin (Hb) variants were reported due to globin gene mutations that cause structural changes in globin gene products which ultimately affect the performance and stability of Hb. There is variation in the prevalence of hemoglobinopathies in different regions and ethnic groups of the country. Hemoglobin disorders are fairly common in Iran. It is estimated that 0.5-1% of the Iranian population carries the genes for Hb abnormalities such as D, S, G and E. In this article, we reviewed 50 published papers on rare hemoglobinopathies from Iran.

Key words: Rare Hemoglobinopathies; Frequency; Iran.

*** Najmaldin Saki. PhD**

Research Center of Thalassemia & Hemoglobinopathy, Ahvaz Jundishapur

University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Email: najmaldinsaki@gmail.com

Submission Date: 6. July. 2013 • Acceptance Date: 9. Sep. 2013